

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA.

Facultad de Medicina.

Departamento de Medicina y Dermatología.



TESIS DOCTORAL

**“RIESGO TROMBÓTICO Y HEMORRÁGICO EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN ÁREAS MÉDICAS:**

**GRADO DE ACUERDO ENTRE MODELOS DE VALORACIÓN DE
RIESGO TROMBÓTICO Y PROPUESTA DE UNA NUEVA ESCALA DE
VALORACIÓN DE RIESGO CONJUNTO”**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR:

Patricia Gallardo Jiménez

Bajo la dirección del Doctor:

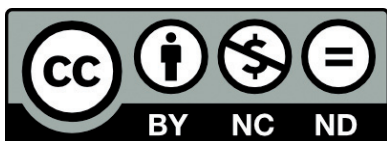
Ricardo Gómez Huelgas

Málaga, Enero de 2016

AUTOR: Patricia Gallardo Jiménez

 <http://orcid.org/0000-0002-6309-3350>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



Universidad de Málaga.
Facultad de Medicina.
Departamento de Medicina y Dermatología.

Dr. D. Ricardo Gómez Huelgas, Doctor en Medicina y Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Universitario de Málaga,

CERTIFICA:

Que el presente trabajo de investigación titulado **“Riesgo trombótico y hemorrágico en pacientes hospitalizados en áreas médicas: grado de acuerdo entre modelos de valoración de riesgo trombótico y propuesta de una nueva escala de valoración de riesgo conjunto”** constituye la Memoria presentada por D^a. Patricia Gallardo Jiménez, que ha sido realizada bajo mi dirección y que reúne, a mi juicio, el contenido necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombra la Universidad de Málaga, para optar al Grado de Doctor que es la finalidad pretendida.

Y para que así conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, extendiendo el presente documento en la ciudad de Málaga, siendo el 16 de noviembre de 2015.

Fdo. Director: Ricardo Gómez Huelgas

AGRADECIMIENTOS:

En este capítulo quisiera agradecer la colaboración a todas las personas que han formado parte de este proyecto en mayor o menor medida.

En primer lugar, dar las gracias a mi Director de Tesis, el Dr. Ricardo Gómez Huelgas, por su dedicación y supervisión durante el proceso de realización de este trabajo.

A Ricardo Guijarro, por despertar en mí la curiosidad por la investigación en este campo y sus sabios consejos.

Al Servicio de Medicina Interna y mis compañeros durante la residencia del Hospital Regional Carlos Haya, tanto a los que participaron en algún momento al inicio del trabajo como a los que nos estuvieron acompañando para apoyarnos en las diferentes comunicaciones realizadas.

A los pacientes, porque con cada uno de estos proyectos buscamos como mejorar su atención.

A mis amigas de la facultad, Ana y Eli, que siempre están ahí cuando se las necesita y continúan siendo de gran ayuda ante cualquier duda.

A mis amigos de siempre, y más en concreto a Laura, Lorena y Miriam, por entender que en ocasiones no haya podido estar presente.

A Esteban, por su amor, comprensión y paciencia, ya que sin lugar a dudas ha sido la persona que más me ha tenido que sufrir durante el desarrollo de este trabajo.

A mis abuelos porque los llevo en el recuerdo, especialmente a mi abuela Amelia, porque sé que estaría muy orgullosa de verme en este momento.

A mi familia, a mi hermano y como mención especial, a mis padres. No encuentro palabras para agradecerles su apoyo y su ayuda incondicionales, si no fuera por ellos no habría podido alcanzar esta meta. Os quiero.

Gracias a todos...

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	13
1.1 Epidemiología de la enfermedad tromboembólica venosa.....	15
1.2 Fundamentos de la tromboprofilaxis en pacientes médicos hospitalizados	19
1.3 Factores de riesgo trombótico	25
1.4 Guías y escalas de valoración de riesgo trombótico	35
1.5 Tromboprofilaxis mecánica en pacientes médicos hospitalizados	45
1.6 Tromboprofilaxis extendida en pacientes médicos	47
1.7 Adecuación de la tromboprofilaxis a las guías de prevención	49
1.8 Complicaciones hemorrágicas asociadas a la tromboprofilaxis	51
1.9 Factores de riesgo hemorrágico	55
1.10 Escalas de valoración de riesgo hemorrágico	57
2. OBJETIVOS	63
2.1 Objetivo principal	65
2.2 Objetivos secundarios.....	65
3. MATERIAL Y MÉTODOS	67
3.1 Diseño del estudio.....	69
3.1.1 Fase preliminar: Análisis de la situación y valoración del riesgo trombótico y hemorrágico en una población de pacientes médicos hospitalizados.....	69
3.1.2 Fase de desarrollo de una escala de valoración de riesgo conjunto trombótico/hemorrágico.....	70
3.2 Criterios de inclusión y exclusión.....	71
3.3 Variables y definiciones	72
3.4 Análisis estadístico	76

4. RESULTADOS.....	79
4.1 Estudio preliminar	81
4.1.1 Factores de riesgo de la enfermedad tromboembólica venosa.....	83
4.1.2 Contraindicaciones para la anticoagulación	84
4.1.3 Prescripción de tromboprofilaxis	85
4.1.4 Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa y adecuación de la tromboprofilaxis.....	86
4.1.5 Adecuación de la tromboprofilaxis por subgrupos de riesgo.....	90
4.1.6 Grado de acuerdo entre las guías de riesgo trombótico	91
4.1.7 Riesgo hemorrágico y complicaciones hemorrágicas durante la hospitalización	96
4.2 Fase de desarrollo de la escala de valoración de riesgo conjunto	100
4.2.1 Análisis univariante	102
4.2.2 Análisis multivariante.....	104
5. DISCUSIÓN.....	109
5.1 Riesgo tromboembólico y adecuación de la tromboprofilaxis	112
5.2 Diferencias de catalogación del riesgo trombótico entre diferentes guías.....	118
5.3 Importancia de la valoración conjunta del riesgo de enfermedad tromboembólica y del riesgo hemorrágico	120
5.4 Relevancia de las guías de estratificación de riesgo hemorrágico....	123
5.5 Fortaleza y limitaciones del estudio.....	125
6. CONCLUSIONES	129
7. BIBLIOGRAFÍA	133
8. ANEXO: ACRÓNIMOS	153
9. ANEXO: PUBLICACIONES RELACIONADAS	157

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Riesgo absoluto de trombosis venosa profunda en pacientes hospitalizados sin tromboprofilaxis.....	20
Tabla 2. Riesgo atribuible ajustado asociado a los diferentes factores de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa.....	26
Tabla 3. Factores de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa en pacientes médicos: resultados del estudio SIRIUS	27
Tabla 4. Factores de riesgo tromboembólico en pacientes no quirúrgicos. Incidencia de enfermedad tromboembólica venosa y ponderación del riesgo. Guía PRETEMED 2007.....	29
Tabla 5. Niveles de riesgo trombótico y tromboprofilaxis recomendada en pacientes hospitalizados (ACCP).....	36
Tabla 6. Clasificación del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa según las recomendaciones VIII conferencia ACCP.....	37
Tabla 7. Recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica de la ACCP (ACCP-9) para la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes no quirúrgicos.....	38
Tabla 8. Cálculo del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa según guía PRETEMED 2007.....	39
Tabla 9. Escala de riesgo trombótico de Padua.....	40
Tabla 10. Registro IMPROVE: modelo predictivo-asociativo para identificar pacientes médicos hospitalizados con riesgo de enfermedad tromboembólica venosa	42
Tabla 11. Estudio MITH: valoración del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa al ingreso en pacientes médicos hospitalizados.....	44
Tabla 12. Eventos de hemorragia mayor en pacientes médicos hospitalizados recibiendo tromboprofilaxis farmacológica en diferentes estudios	53
Tabla 13. Comparación de factores de riesgo trombóticos y hemorrágicos.....	56
Tabla 14. Escala de riesgo hemorrágico HAS- BLED	57

Tabla 15. Poder discriminativo de escalas predictivas de hemorragia en pacientes con anticoagulación oral.....	59
Tabla 16. Escala IMPROVE de riesgo de sangrado según las características al ingreso de pacientes médicos hospitalizados	61
Tabla 17. Características de la población y factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa.....	82
Tabla 18. Cálculo del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa según criterios de ACCP.....	86
Tabla 19. Adecuación de la tromboprofilaxis al riesgo calculado según ACCP.....	86
Tabla 20. Adecuación de tromboprofilaxis en pacientes de alto riesgo según ACCP	86
Tabla 21. Cálculo del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa según guía PRETEMED 2007.....	87
Tabla 22. Adecuación de tromboprofilaxis al riesgo calculado por PRETEMED ...	87
Tabla 23. Adecuación de tromboprofilaxis en pacientes de moderado-alto riesgo según PRETEMED	87
Tabla 24. Cálculo del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa según escala de Padua.....	88
Tabla 25. Adecuación de tromboprofilaxis al riesgo calculado por escala de Padua.....	88
Tabla 26. Adecuación de tromboprofilaxis en pacientes de alto riesgo según escala Padua.....	88
Tabla 27. Cálculo de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa según escala IMPROVE	89
Tabla 28. Adecuación de tromboprofilaxis al riesgo calculado por escala IMPROVE.....	89
Tabla 29. Adecuación de tromboprofilaxis en pacientes de alto riesgo según IMPROVE.....	89
Tabla 30. Adecuación de tromboprofilaxis en grupo global y subgrupos de riesgo.....	90
Tabla 31. Índice de concordancia entre PRETEMED bajo/moderado-alto y ACCP bajo/alto.....	91

Tabla 32. Índice de concordancia entre PRETEMED bajo-moderado/alto y ACCP bajo/alto.....	91
Tabla 33. Índice de concordancia entre ACCP bajo/alto y PADUA bajo/alto.....	92
Tabla 34. Índice de concordancia entre PRETEMED bajo/moderado-alto y PADUA bajo/alto.....	92
Tabla 35. Índice de concordancia entre PRETEMED bajo-moderado/alto y PADUA bajo/alto.....	93
Tabla 36. Índice de concordancia entre IMPROVE bajo/alto y ACCP bajo/alto.....	93
Tabla 37. Índice de concordancia entre IMPROVE bajo/alto y PADUA bajo/alto.....	94
Tabla 38. Índice de concordancia entre PRETEMED bajo/moderado-alto y IMPROVE bajo/alto.....	94
Tabla 39. Índice de concordancia entre PRETEMED bajo-moderado/alto y IMPROVE bajo/alto.....	95
Tabla 40. Resumen de los grados de acuerdo entre guías.....	95
Tabla 41. Análisis univariante para tromboembolismo venoso, hemorragia y muerte.....	103
Tabla 42. Análisis multivariante para tromboembolismo venoso o hemorragia.....	105
Tabla 43. Aplicación de la escala y ratio entre complicaciones hemorrágicas/trombóticas.....	107

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Resultados de los ensayos clínicos controlados sobre la trombopprofilaxis en pacientes médicos hospitalizados.....	21
Gráfico 2. Distribución de la muestra por servicios médicos	81
Gráfico 3. Prescripción de trombopprofilaxis.....	85
Gráfico 4. Riesgo de hemorragia total	96
Gráfico 5. Relación riesgo hemorrágico/complicaciones hemorrágicas	97
Gráfico 6. Riesgo trombotico según diferentes guías en pacientes con riesgo hemorrágico alto.....	98
Gráfico 7. Riesgo trombotico según diferentes guías en pacientes que presentaron complicaciones hemorrágicas	99
Gráfico 8. Distribución por servicios al alta	100
Gráfico 9. Tasas de letalidad asociadas a enfermedad tromboembólica y hemorragia.....	101
Gráfico 10. Relación entre la puntuación en la escala y las complicaciones hemorrágicas y tromboticas.....	106
Gráfico 11. Aplicación de la escala: incidencia de eventos hemorrágicos, enfermedad tromboembólica venosa y ratio entre la incidencia de hemorragia y la incidencia de enfermedad tromboembólica venosa.....	108

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes hospitalizados constituye en la actualidad un problema común, de gran importancia y en la mayoría de las ocasiones evitable con trombopprofilaxis (TP). La introducción de protocolos de prevención ha logrado una importante disminución en la incidencia de esta enfermedad, particularmente en pacientes hospitalizados en áreas quirúrgicas. Varios estudios aleatorizados en pacientes médicos hospitalizados han demostrado que el riesgo de ETV puede ser reducido hasta en dos tercios con el uso adecuado de TP¹⁻⁵. Sin embargo, múltiples trabajos en los últimos años han mostrado un grado insuficiente en la aplicación de los protocolos de prevención de ETV, sobre todo en el grupo de pacientes médicos⁶.

Por otro lado, debemos tener en cuenta que se ha observado que la TP puede estar asociada con un aumento de la incidencia de complicaciones hemorrágicas⁴, lo que complica aún más la situación.

Por lo tanto, consideramos de gran importancia poder identificar al ingreso hospitalario las características de los pacientes médicos que se asocian tanto a un elevado riesgo trombótico (RT) como a un elevado riesgo hemorrágico (RH).

1.1 Epidemiología de la enfermedad tromboembólica venosa

La ETV se ha convertido en los últimos años en un problema de salud que ha despertado en las autoridades sanitarias de los países occidentales una gran preocupación y ha motivado el desarrollo de programas para su prevención y control. Sin embargo, a pesar de los numerosos estudios epidemiológicos que se han llevado a cabo, lo cierto es que hasta la fecha no se conoce bien cuál es su verdadera incidencia. La dificultad viene derivada de las propias características de la enfermedad, del diagnóstico difícil, con clínica frecuentemente insidiosa o incluso asintomática, y que precisa de un alto grado de sospecha y medios diagnósticos especializados, lo que hace que los estudios de campo tengan una gran dificultad y un elevado coste. Por otra parte, los resultados obtenidos son difícilmente extrapolables a poblaciones distintas a las estudiadas, sobre todo si tenemos en consideración que su incidencia está influenciada por factores de riesgo (FR) externos, variables entre poblaciones, entre los que uno de los más importantes sin duda es la actividad hospitalaria⁷⁻⁹.

La mayoría de los estudios epidemiológicos se han llevado a cabo en EEUU y en el norte de Europa. En EEUU, el Estudio de Worcester (Massachusetts)¹⁰, realizado entre 1985 y 1986 en pacientes tras alta hospitalaria, la incidencia anual fue de 48/100.000 casos de trombosis venosa profunda (TVP) y 23/100.000 casos de embolia pulmonar (EP) con/sin TVP con un incremento exponencial con la edad y una mortalidad del 12%.

Silverstein et al. en un análisis retrospectivo de una cohorte en el Condado de Olmsted (Minnesota) encontraron una incidencia de 117/100.000 (48/100.000 TVP y 69/100.000 EP), detectando un ligero descenso en la incidencia de EP a lo largo de los 25 años del estudio (1966-1990)¹¹. En otra cohorte de sujetos mayores de 45 años seguidos durante una media de 7 años (1987- 1997), se estimó una incidencia anual de 192/100.000 con una mortalidad a los 28 días del 11%¹².

Considerando estos y otros estudios, en un trabajo publicado por White en 2003 se estimó que la incidencia de la ETV que se diagnostica por primera vez en EEUU es de aproximadamente 100/100.000 personas y año, aumentando de forma exponencial desde menos de 5/100.000 en menores de 15 años a 500/100.000 en mayores de 80 años. Cerca de 1/3 de los pacientes sintomáticos presentan EP y la tasa de recurrencia estimada es de aproximadamente 7% en los primeros 7 meses¹³.

En un estudio epidemiológico más reciente publicado en 2010 por Stein et al. se observó que más de 700.000 americanos eran hospitalizados cada año por ETV y que cerca de 50.000-100.000 fallecían por EP¹⁴. De los supervivientes, el 40% podrán sufrir una ETV recurrente en los siguientes 10 años y cerca del 50% desarrollarán un síndrome posttrombótico¹⁵⁻¹⁶.

Con respecto a Europa, en un estudio realizado en Noruega entre 1995 y 2001 por Naess et al., la incidencia encontrada de un primer evento de TVP fue de 143/100.000¹⁷. En Brest (Francia), el estudio EPI-GETBO¹⁸, realizado entre 1998-1999 demostró una incidencia anual de 183/100.000 (TVP de 124/100.000 y EP de 60/100.000) y en Inglaterra, el análisis de una gran base de datos de pacientes atendidos en asistencia primaria entre 1994-2000 encontró una incidencia de ETV de 74,5/100.000 habitantes y año¹⁹.

Según el estudio VITAE realizado por Cohen et al., que se llevó a cabo en 6 países Europeos incluido España, la tasa calculada de incidencia de TVP fue de 148/100.000 personas/año (65 en TVP adquirida en la comunidad y 83 en el hospital) y la tasa para EP de 95/100.000 (28 en la comunidad y 67 en el hospital). Estos resultados se obtuvieron tras aplicar un modelo probabilístico basado en los datos existentes en la literatura y en la opinión de expertos de distintos países, que trató de estimar el número de casos de ETV y muertes relacionadas con ETV durante un año (diagnosticados o no). Para el cálculo de los eventos aparecidos en la comunidad los autores se basaron en los datos del estudio francés EPI-GETBO ajustando los resultados a las poblaciones de los distintos países. En este estudio se observó que la ETV constituye el 12% de los fallecimientos en Europa. Los casos diagnosticados representan una minoría y sólo el 7% de los fallecimientos por EP se reconocen como tal. Además, el 34% de los casos de EP se presenta como muerte súbita. La EP se observó causante del 5-10% de fallecimientos en pacientes hospitalizados. Aproximadamente el 75% de los EP fatales diagnosticados en autopsias se dieron en pacientes médicos hospitalizados²⁰.

Con respecto a la situación en España, hasta la fecha no se ha desarrollado un gran estudio acerca de la epidemiología de la ETV y se ha tendido a extrapolar los datos de otros países. En un estudio realizado por Guijarro et al. en 2005 tras un análisis de las altas del Servicio Andaluz de Salud del periodo 1998-2001 (que recoge aproximadamente el 77% de las altas hospitalarias de Andalucía), se encontró una tasa de ETV con respecto a la población general de 74/100.000 habitantes y año²¹.

Los cálculos del estudio VITAE estimaron que en nuestro país en 2004 el número de personas con riesgo de sufrir una ETV era de 1.975.398 (aproximadamente el 4,5% de la población total española censada ese año según los datos del Instituto Nacional de Estadística)²⁰.

En un estudio realizado en el ámbito del "Grupo Multidisciplinar para el Estudio de la ETV en España" y publicado por Guijarro et al. en 2008, basado en el análisis de los registros de todas las altas hospitalarias producidas en el Sistema Nacional de Salud (SNS) desde 1999 a 2005, la tasa calculada de diagnósticos de ETV para el total de altas hospitalarias fue de 103/100.000 habitantes, reflejando únicamente los casos hospitalizados, por lo que hay que tener en cuenta que el número puede estar subestimado debido a la tendencia actual de tratar la TVP de forma ambulatoria (con

una estimación de diagnósticos totales, hospitalizados o no, de 154/100.000). Aproximadamente el 75% de los episodios de ETV aparecieron en pacientes no quirúrgicos. El 53% fueron EP con una tendencia ascendente y el 47% TVP con una tendencia descendente, con un incremento exponencial con la edad. Finalmente, en este estudio se pone de manifiesto que las tasas de incidencia en España parecen estar incrementándose progresivamente en los últimos años²².

En relación al aumento de incidencia referido, ha sido publicado en 2014 un artículo por de Miguel-Díez et al. en el que observaron en el periodo de 2002 a 2011 como aumentó la incidencia de diagnóstico de EP en pacientes hospitalizados (de 20,44 a 32,66 por cada 100.000 habitantes), asociado a un descenso en los días de estancia hospitalaria y en la mortalidad²³.

En otro estudio retrospectivo nacional publicado en 2010 por Barba et al., identificaron la proporción de pacientes ingresados en Servicios de Medicina Interna de diferentes hospitales nacionales durante un periodo de 3 años que presentaban ETV durante el ingreso y lo relacionaron con la prevalencia de factores de RT previamente existentes. Fueron analizados 1.344.959 pacientes en los que se identificaron 12.458 eventos trombóticos agudos durante hospitalización de más de dos días (incidencia 0,93%), lo que se traducía en un evento cada 100 pacientes²⁴.

En una revisión más reciente publicada en 2015 por Heit JA sobre los artículos publicados en relación a la incidencia de ETV se estima que la incidencia anual de ETV en Europa se encuentra en un rango entre 104-183/100.000 habitantes²⁵.

La ETV es una enfermedad predominante en edad avanzada, muy infrecuente antes de la adolescencia^{10,11,17,26}. La incidencia aumenta con la edad tanto para varones como mujeres. La incidencia total ajustada a la edad es mayor en varones (130/100.000) que en mujeres (110/100.000)^{11,17}. Se ha observado un aumento de las tasas de incidencia desde 1981 a 2000, con un aumento más sustancial desde 2001 a 2009, sobre todo relacionado con el aumento de incidencia de EP^{11,27,28}.

1.2 Fundamentos de la tromboprofilaxis en pacientes médicos hospitalizados

La ETV es una causa potencialmente evitable de morbi-mortalidad en pacientes hospitalizados por enfermedades médicas agudas²⁹⁻³². En este sentido, la Agencia Americana de Calidad Sanitaria considera que la TP constituye una de las medidas de seguridad más eficientes en pacientes que se encuentran hospitalizados³³.

La EP es considerada la causa de muerte evitable más frecuente en pacientes hospitalizados^{20,29,34} y la mayoría de los casos de EP fatal en estos pacientes ocurren en los que se encuentran por patologías médicas³⁵⁻³⁷.

En un estudio publicado por Alikhan et al. en 2004 sobre una revisión de las autopsias durante 10 años, se observó que la EP era causante del 5-10% de los fallecimientos en pacientes hospitalizados y aproximadamente el 75% de los EP fatales diagnosticados en autopsias se dieron en pacientes médicos³⁶. Los pacientes médicos son más propensos a tener EP potencialmente fatal, tienen comorbilidades más severas y en ellos las TP es más frecuentemente omitida^{3,6,38}. La mayoría de estas muertes son súbitas o en las primeras dos horas antes de que el tratamiento pueda ser instaurado de modo efectivo, por lo que la TP constituye una actuación clave en este problema^{29,39}.

Sin realización de TP, la incidencia de TVP confirmada durante el ingreso es aproximadamente del 10-40% en pacientes médicos^{29,40} y con cirugía menor y asciende al 40-60% en pacientes tras intervenciones mayores, sobre todo ortopédicas. En la tabla 1 se adjunta la prevalencia de TVP sin TP en los diferentes grupos de pacientes²⁹.

Además, debemos tener también en cuenta, que evitaremos complicaciones a largo plazo. En casi un tercio de los pacientes que presenta una TVP sintomática se desarrollará un síndrome posttrombótico, un porcentaje similar presentará recidivas de ETV sintomática en los 8 años posteriores^{41,42} y en el 4% se desarrollará una hipertensión pulmonar entre 3 y 4 años tras presentar una EP⁴³.

Tabla 1. Riesgo absoluto de trombosis venosa profunda en pacientes hospitalizados sin tromboprofilaxis²⁹.

Grupo de Pacientes	Prevalencia TVP (%)
Pacientes Médicos	10-20
Cirugía General	15-40
Cirugía Ginecológica Mayor	15-40
Cirugía Urológica Mayor	15-40
Neurocirugía	15-40
Accidente Cerebrovascular (ACV)	20-50
Cirugía de cadera, artroplastia de cadera o rodilla	40-60
Trauma mayor	40-80
Lesión medular	60-80
Pacientes de Cuidados Críticos	10-80

Existen múltiples estudios aleatorizados controlados que han comparado el uso de TP farmacológica frente al no uso en pacientes médicos hospitalizados, tanto con heparina de bajo peso molecular (HBPM) como con heparina no fraccionada (HNF) o con fondaparinux^{1-3,44-49}. Cuando se revisan estos estudios individuales se observa que son relativamente pequeños, difieren en el tipo de fármaco utilizado, presentan diferentes criterios de inclusión, diferencias en la duración de tratamiento, en los métodos diagnósticos, en la duración del seguimiento y en la selección ítems a evaluar⁵⁰. En general, incluyen pacientes con una edad media mayor de 65 años, hospitalizados por insuficiencia cardiorrespiratoria aguda, infecciones agudas, enfermedades inflamatorias o reumáticas, inmovilizados y con algún factor más de riesgo concomitante. La duración del tratamiento oscilaba entre 6-21 días o hasta el alta hospitalaria. En todos ellos se hizo una búsqueda sistemática de TVP al final del estudio, bien por venografía o mediante ecografía. En la mayoría de los estudios el objetivo de eficacia incluyó tanto la ETV sintomática o muerte relacionada como los eventos asintomáticos detectados por imagen. Conviene advertir en este punto que la consideración de la ETV asintomática como marcador subrogado válido es un motivo de fuerte controversia porque, si bien es cierto que el análisis agrupado de estudios demuestra que la reducción de eventos asintomáticos refleja una reducción similar de

los sintomáticos, resulta difícil establecer en estos casos el riesgo-beneficio de la intervención⁵¹.

En la gráfica 1 se muestra un resumen de los resultados de los tres principales estudios¹⁻³ doble ciego controlados con placebo a este respecto (prevalencia de ETV comparada entre placebo y TP farmacológica).

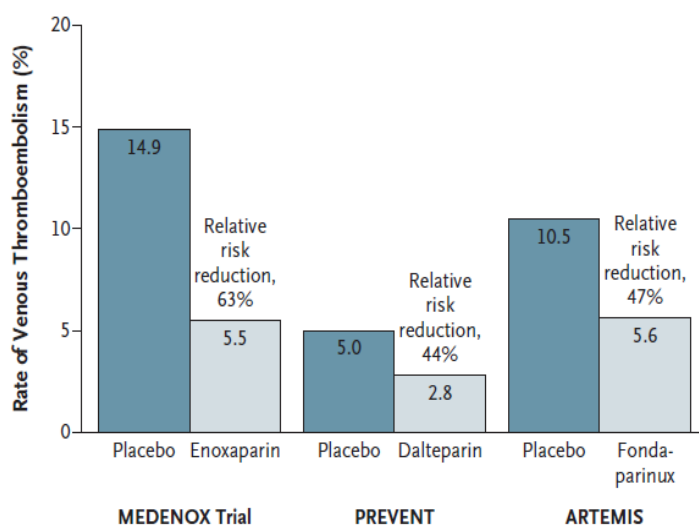


Grafico 1. Resultados de los ensayos clínicos controlados sobre tromboprofilaxis en pacientes médicos hospitalizados⁵².

En los últimos años se han publicado varios meta-análisis que han tratado de estimar el efecto neto de la TP farmacológica (HBPM, HNF, fondaparinux) frente a placebo en este grupo de pacientes^{4,5,53-57}.

En el meta-análisis de Dentali et al., seleccionaron 9 estudios con un total de 19.958 pacientes. Encontraron una reducción significativa en la incidencia de EP (Riesgo relativo (RR) 0,43 (IC 95%: 0,26 – 0,71); Reducción del riesgo absoluto (RRA): 0,29%; número necesario a tratar (NNT): 345) y EP fatal (RR 0,38 (IC 95%: 0,21 – 0,69); RRA: 0,25% NNT: 400). Hubo una tendencia a la reducción de la TVP sintomática que no llegó a alcanzar significación estadística (RR 0,47 (IC 95%: 0,22 – 1,00)) y un aumento no significativo en el número de hemorragias mayores (RR 1,32

(IC 95%: 0,72 – 2,37)), aunque en este como en otros análisis las definiciones de hemorragia no fueron uniformes. No hubo diferencias en la mortalidad global⁴.

El mismo año 2007, Wein et al. publicaron otro meta-análisis con 36 estudios y encontraron que, comparado con el control, la HNF dió lugar a una reducción del riesgo de sufrir una ETV (RR para TVP: 0,33 (IC 95%: 0,26-0,42), y RR para EP: 0,64 (IC 95%: 0,50-0,82), al igual que las HBPM (RR para TVP: 0,56 (IC 95%: 0,45-0,70) y RR de EP: 0,37 (IC 95%: 0,21-0,64)). En este análisis las HBPM resultaron más eficaces en la prevención de ETV que las HNF, pero ninguna tuvo ningún efecto sobre la mortalidad y por el contrario, provocaron un aumento en las hemorragias totales, mayor con la HNF (RR 3,11 IC 95%: 2,44-3,96)) que con las HBPM (RR 1,51 (IC 95%: 1,31-1,74))⁵³.

Lloyd et al. realizaron una revisión sistemática para analizar si la TP farmacológica reducía el riesgo de TVP asintomática en pacientes médicos hospitalizados de riesgo. Este análisis se fundamentaba en que aproximadamente el 80% de los eventos detectados en los ensayos clínicos son asintomáticos y que en muchos casos las TVP son difíciles de detectar clínicamente, bien por las condiciones del paciente que puede no desarrollar los mismos síntomas que el paciente ambulatorio o bien porque muchos pacientes no puedan expresar adecuadamente los síntomas lo que, en cualquier caso, podría suponer un peligro de EP fatal. Seleccionaron 4 estudios con 5.516 pacientes incluidos. El análisis agrupado demostró que la TP con anticoagulantes produjo una reducción significativa de las TVP asintomáticas totales (RR: 0,51 (IC 95%: 0,39-0,67); RRA 2,6%) y proximales (RR: 0,45 (IC 95%: 0,31-0,65); RRA 1,8%), pero a expensas de un incremento en las hemorragias mayores (RR: 2 (IC 95%: 1,05-3,79) con un aumento del RA del 0,5%) y sin ninguna incidencia sobre la mortalidad⁵.

En el meta-análisis de Själander et al. seleccionaron todos los estudios aleatorizados controlados doble ciego en relación con la TP con HBPM o fondaparinux. Observaron un 48% de reducción de riesgo para TVP sintomática, un 48% de reducción de riesgo para EP sintomático y un 51% de reducción de riesgo para TVP asintomática, que se traduce en un NNT de 241, 271 y 33 pacientes respectivamente. No observaron efecto sobre la mortalidad total⁵⁴.

Alikhan et al. en un meta-análisis de 9 estudios con un total de unos 19.000 pacientes, publicado por la Biblioteca Cochrane, observaron una reducción significativa en el riesgo de TVP del 60% (RR: 0,40 (IC 95%: 0,31-0,53); $p < 0,00001$) y de EP del 42% (RR 0,58 (IC 95%: 0,43-0,80); $p = 0,0007$) cuando la heparina se comparó con placebo o ningún tratamiento. Sin embargo, la heparina provocó un aumento significativo de las hemorragias graves (RR 2,18 (IC 95%: 1,28- 3,72); $p = 0,004$) y de las hemorragias leves (RR 1,74 (IC 95%: 1,26-2,41); $P = 0,0008$). En este estudio no hubo diferencias significativas en la eficacia de la HBPM o la HNF, pero si una reducción del riesgo del 72% de hemorragia grave cuando la HBPM se comparó con la HNF (RR 0,28 (IC 95%: 0,10-0,78); $p = 0,02$). Los autores concluyeron que los datos de esta revisión apoyaban el uso de la TP con heparina en los pacientes no quirúrgicos que presentan una enfermedad aguda⁵⁵.

En otro meta-análisis más reciente publicado en 2012 por Streiff et al. que incluyó 8.617 pacientes), se observó que la TP farmacológica se asoció a un 51% de reducción del riesgo de TVP (RR=0,49), a un 49% de reducción del riesgo de EP (RR=0,51) y a un 54% de reducción del riesgo de EP fatal (RR= 0,46). Se observó una tendencia hacia un aumento de hemorragia mayor en el grupo de tratamiento activo (RR=1,07). En número absolutos, la TP farmacológica previno una TVP de cada 22 pacientes tratados (NNT: 22) y una EP de cada 181 pacientes tratados (NNT: 181), por lo tanto superiores al riesgo de hemorragia mayor (NNH: 707)⁵⁷.

Con respecto al uso de HBPM frente a HNF, han sido comparadas en 10 ensayos clínicos aleatorizados entre 1988 y 2010. Los meta-análisis de estos estudios han demostrado una eficacia similar tanto en prevención de ETV como sobre mortalidad global, aunque si se han demostrado de forma consistente una menor incidencia de hemorragias en pacientes tratados con HBPM⁵⁵⁻⁵⁷. La HBPM fue asociada con una reducción del riesgo relativo (RRR) del 55% de complicaciones hemorrágicas mayores frente a HNF⁵⁷.

En resumen, el fundamento para la aplicación de TP en pacientes hospitalizados con riesgo moderado-elevado de ETV se basa en los siguientes puntos²⁹:

a) Prevalencia elevada de ETV

- La mayoría de los pacientes hospitalizados tienen FR de ETV
- La TVP es común en numerosos grupos de pacientes hospitalizados
- La ETV adquirida en hospital tiene clínica silente en muchas ocasiones y por lo tanto dificultad en el diagnóstico
- Es difícil predecir qué pacientes de riesgo experimentarán complicaciones tromboembólicas sintomáticas
- La evaluación selectiva de pacientes de riesgo mediante exploración física o pruebas no invasivas no es eficaz ni coste-efectiva

b) Consecuencias adversas de la ETV no evitada

- TVP y EP sintomáticos
- EP fatal
- Costes de investigar a los pacientes sintomáticos
- Riesgos y costes de tratar la ETV no evitada, especialmente la hemorragia
- Aumento del riesgo futuro de ETV recurrente. Síndrome posttrombótico

c) Eficacia y efectividad de la TP

- La TP es altamente eficaz para evitar la TVP y la TVP proximal
- La TP es muy eficaz para evitar la ETV sintomática y la EP mortal
- La prevención de la TVP también evita la EP
- El coste-efectividad de la TP ha sido demostrado en múltiples ocasiones⁵⁸⁻⁶³

1.3 Factores de riesgo trombótico

Casi todos los pacientes hospitalizados tienen al menos un FR de ETV y aproximadamente el 40% tienen tres o más. En general, los principales FR asociados al desarrollo de ETV según la guía de la American College of Chest Physicians (ACCP) son los siguientes²⁹:

- Cirugía: principalmente cirugía mayor de más de 30 minutos en pacientes mayores de 40 años. Sobre todo en relación con prótesis en fracturas de cadera o rodilla.
- Traumatismos: mayores o en extremidades inferiores
- Inmovilización en cama
- Parálisis de extremidades inferiores, sobre todo en periodo agudo
- Neoplasia maligna (activa u oculta)
- Tratamiento antineoplásico (quimioterapia (QT), hormonal, inhibidores de angiogénesis, radioterapia)
- Compresión venosa (tumor, hematoma, anormalidad arterial)
- ETV previa: mayor riesgo en idiopáticas
- Edad avanzada
- Embarazo y puerperio
- Anticonceptivos orales con estrógenos o tratamiento hormonal sustitutivo
- Moduladores selectivos de receptores de estrógenos
- Agentes estimuladores de eritropoyesis
- Enfermedad médica aguda
- Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)
- Síndrome nefrótico
- Enfermedades mieloproliferativas

- Hemoglobinuria paroxística nocturna
- Obesidad
- Catéter venoso central (CVC): mayor riesgo femoral
- Trombofilia heredada o adquirida: especialmente déficit de antitrombina, proteína C y S, mutación de factor V de Leyden homocigótico y déficits combinados

El riesgo atribuible ajustado asociado a los diferentes FR para ETV se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Riesgo atribuible ajustado asociado a los diferentes factores de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa⁶⁴

FR	<u>Ajustado por Edad, Sexo y Año</u>	
	RA (%)	95% IC
Hospitalización o Residencia asistida	58,8	53,4-64,2
Hospitalización con cirugía	23,8	20,3-27,3
Hospitalización sin cirugía	21,5	17,3-25,6
Residencia asistida	13,3	9,9-16,8
Neoplasia maligna activa	18,0	13,4-22,6
Neoplasia maligna con QT	6,4	3,9-9,0
Neoplasia maligna sin QT	11,6	7,6-11,5
Trauma	12,0	9,0-14,9
Insuficiencia cardíaca (InC) congestiva	9,5	3,3-15,8
CVC previo o marcapaso	9,1	5,7-9,6
Enfermedad neurológica con paresias	6,9	3,5-10,2
Tromboflebitis superficial previa	5,4	3,0-7,7
Venas varicosas / extirpación venosa	0,0	0,0-10,2

En el estudio SIRIUS del año 2000, se evaluaron los FR para ETV en pacientes médicos mediante un estudio epidemiológico de casos y controles con 1.272 pacientes. El riesgo asociado a cada uno de estos factores obtenido en el estudio se adjunta en la tabla 3⁶⁵.

Tabla 3. Factores de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa en pacientes médicos: resultados del estudio SIRIUS⁶⁵

FR	OR	IC 95%
Cáncer	18	13,4-22,6
Historia de ETV	15,6	6,77-35,89
Embarazo	11,41	1,40-93,29
InC Congestiva	9.50	3,3-15,8
Enf. Neurológica con paresia de extremidad	6,90	3,5-10,2
Deterioro del estado general	5,75	2,20-15,01
Inmovilización	5,61	2,30-13,67
Insuficiencia Venosa	4,45	3,10-6,38
InC Crónica	2,93	1,55-5,56
Obesidad	2,39	1,48-3,87

En 2007 se publicó la guía PRETEMED, una guía de práctica clínica (GPC) editada por la Sociedad Andaluza de Medicina Interna⁶⁶ sobre las recomendaciones de profilaxis para ETV, específica para pacientes con enfermedades médicas. Se trata de una GPC basada en la evidencia y avalada por varias sociedades científicas. Aunque no se encuentra formalmente validada, goza de una amplia difusión en nuestro país y fue incluida dentro de las guías del SNS. La metodología que se utilizó es la de las GPC basadas en la evidencia, siguiendo los pasos señalados por el National Institute for Clinical Excellence (NICE)⁶⁷ para el desarrollo de GPC y la terminología GRADE⁶⁸ para la elaboración de las recomendaciones. Se identificaron por consenso entre los autores de la guía un total de 48 circunstancias médicas que habitualmente se consideran relacionadas con el desarrollo de ETV, incluyendo factores constitucionales, hábitos y estilos de vida, intervenciones terapéuticas y patologías médicas tanto agudas como crónicas. En la revisión bibliográfica realizada no se encontraron evidencias sobre riesgo de ETV para 10 de estas 48 circunstancias, otras cuatro no se confirmaron como FR, por lo que finalmente se incluyen en la guía un total de 34. Para hacer la revisión bibliográfica menos ambigua, las 48 circunstancias fueron desplegadas en un total de 138 preguntas de investigación elaboradas con el sistema PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome) reflejando las situaciones en las que deciden los clínicos. El objetivo fue establecer una correspondencia entre las incidencias o riesgos absolutos de ETV que cada factor conlleva, desde una escala continua a otra discreta en la que se atribuye un peso a cada incidencia.

Los FR de ETV que contempla esta guía se adjuntan en la tabla 4, junto con los factores para los que no se identificaron evidencias de riesgo.

Tabla 4. Factores de riesgo tromboembólico en pacientes no quirúrgicos. Incidencia de enfermedad tromboembólica venosa y ponderación del riesgo. Guía PRETEMED 2007⁶⁶

FR	Riesgo de ETV	Pesos ajustados (1)
FACTORES CONSTITUCIONALES		
Edad > 60 años	4‰ personas/año	1
Embarazo	0,3‰ personas/año	1
Puerperio	3,2‰ personas/año	1
Embarazo y trombofilia	40‰	3
Con TVP previa	250‰	4
Sexo	Sin riesgo	0
HÁBITOS Y ESTILOS DE VIDA		
Encamamiento		
Encamamiento > 4 días en > 50 años	200‰	2
Hábito tabáquico. Más de 35 cig/día	0,3‰	1
Sedentarismo	Sin riesgo	0
Viaje en avión más de 6 horas		1
TEP	0,005‰	
TVP sintomática/asintomática	10‰	
Viaje en avión menos de 6 horas	0,003‰	0
FÁRMACOS E INTERVENCIONES		
Anticonceptivos		
1a toma/primer semestre	0,66 ‰	1
3a generación	0,15‰	1
Antidepresivos	14‰ personas/año	1
Antipsicóticos		
Haloperidol	26 ‰ personas/año	1
En general	19 ‰ personas/año	1
CVC	0,5‰ catéter/día	1

FR	Riesgo de ETV	Pesos ajustados (1)
Eritropoyetina	Desconocido	
Inhibidores de la aromatasa		
Letrozol	5,3‰ personas/año	1
Anastrozol	3,6‰ personas/año	1
Exemestane	4,3‰ personas/año	1
Marcapasos		
1er año de implantación sintomático/asintom.	234 ‰	
Tras 1er año	Sin riesgo	0
Tamoxifeno	8,3‰ personas/año	1
Raloxifeno	3,5‰ personas/año	1
A partir del 3er año	Sin riesgo	0
Terapia hormonal sustitutiva		
1er año	3,9‰ personas/año	1
Combinada (estrógenos + progestágenos)	3,2‰ personas/año	1
CIRCUNSTANCIAS CLÍNICAS AGUDAS		
AVCA con parálisis MI	75‰	3
Deshidratación	Desconocido	
Infarto agudo de miocardio (IAM)	80‰	3
Infección aguda grave		
TEP	2,6‰	2
ETV sintomática/asintomática	156‰	2
InC		
Clase III de la New York Heart Association (NYHA)	20‰	2
Clase IV de la NYHA (ETV sintomática/asintomática)	217‰	3
Traumatismos de MMII sin cirugía	100‰	3
CIRCUNSTANCIAS CLÍNICAS CRÓNICAS		
Diabetes mellitus (DM)	2,1‰	1

FR	Riesgo de ETV	Pesos ajustados (1)
EII activa	10-60‰	2
ETV sintomática/asintomática	170‰	
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) descompensada grave	100‰	3
Hiperhomocisteinemia	10‰ personas/año	1
Hipercolesterolemia/hipertrigliceridemia	Desconocido	
Hiperlipoproteinemia A	1,5‰ personas/año	1
Infección virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)		
PostHAART	3,3‰ personas/año	1
PreHAART	0,05‰ personas/año	1
Mieloma múltiple		
Con QT	150‰	3
Con QT + Talidomida	34 0‰	4
Síndrome nefrótico	50‰	2
Insuficiencia renal crónica	Sin riesgo	0
Neoplasia		
En general	45‰ personas/año	2
Mama con QT	90‰ personas/año	4
Pulmón con cirugía	170‰ personas/año	4
Pulmón con QT	28 0‰ personas/año	4
Pulmón con metástasis	22 0‰ personas/año	4
Parálisis MMII como secuela de AVC	10‰	1
Obesidad (Índice de masa corporal (IMC) >30 kg/m ²)	2‰ personas/año	1
Trombocitosis	Sin riesgo	0
CIRCUNSTANCIAS CLÍNICAS AGUDAS		
Trombofilia		
Factor VIII >150%	4‰	1
Factor V Leyden	6‰	1

FR	Riesgo de ETV	Pesos ajustados (1)
Factor V Leyden > 60 años	25‰	2
Déficit proteína C o S	20‰	2
Déficit combinado (heterocigotos)	40‰	2
Déficit de antitrombina	40‰	2
Ac. Antifosfolípidos	200‰	2
TVP previa		
En general	50‰	2
Tras 1er episodio espontáneo	120‰	3
Con trombofilia	350‰	5
Varices	Sin riesgo	0
Vasculitis		
Enfermedad de Beçhet	270‰	2
Wegener	70‰ personas/año	2

(1) Escala de ponderación del riesgo: 1-2 riesgo bajo; 3 riesgo medio; 4-5 riesgo alto; 6 riesgo muy alto

En 2010, Barbar et al. publicaron un modelo para la identificación de los pacientes médicos hospitalizados con riesgo de ETV (escala cuantitativa predictiva de Padua) que es el considerado en la actualidad el mejor modelo disponible para la valoración del RT en los pacientes médicos hospitalizados según la última edición de la guía de la ACCP⁶⁹. El modelo de evaluación de riesgo fue generado empíricamente integrando el modelo de Kucher et al. para su sistema de alertas electrónicas⁷⁰ con algunos ítems adicionales tras revisar las últimas guías sobre TP^{29,71}. Se trató de un estudio observacional prospectivo (1.180 pacientes ingresados en un departamento de Medicina Interna) realizando un seguimiento de 90 días observando la aparición de ETV sintomática. Se asignaron diferentes puntuaciones a los 11 FR más comunes. Los investigadores categorizaron a los pacientes como de bajo riesgo si la puntuación era <4 (el 60% de los casos de la serie) y de alto riesgo si la suma era ≥4 (el 40%). La ETV se diagnosticó en el 11% (31 casos) de los pacientes de alto riesgo que no recibieron TP y

en el 2,2% (4 casos) de los que si la recibieron, frente al 0,3% (2 casos) en los pacientes de bajo riesgo (Hazard ratio (HR) 32; IC 95%: 4,1-251). Entre los 283 pacientes de alto riesgo que no recibieron TP, el riesgo de TVP fue del 6,7%, el 3,9% tuvieron una EP no fatal y el 0,4% un EP fatal. Tuvieron hemorragias mayores o clínicamente relevantes 3 de los 186 (1,6%) pacientes de alto riesgo que estaban con TP. Entre los 942 pacientes que no recibieron TP presentaron una ETV el 0,2% de los que puntuaron menos de 4, el 8,4% de los que puntuaron 4, el 13,9% de los de 5 puntos y el 19,2% entre los de más de 5. Un hecho relevante es que entre los pacientes de alto riesgo que recibieron TP la incidencia de ETV se igualó (sin mejorarla) a la de los pacientes de bajo riesgo. En el apartado de guías de prevención de ETV veremos cómo se puntúan los diferentes FR y como se catalogan a los pacientes. Los FR considerados fueron⁷²:

- Cáncer activo
- ETV previa
- Movilidad reducida
- Trombofilia conocida
- Traumatismo o cirugía reciente (≤ 1 mes)
- Edad avanzada (≥ 70 años)
- Insuficiencia cardiaca o respiratoria
- IAM o ictus isquémico
- Infección aguda o enfermedad reumatológica
- Obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$)
- Tratamiento hormonal activo

En el estudio nacional retrospectivo publicado en 2010 por Barba et al. referido previamente, se detectaron los siguientes FR independientes de ETV: sexo femenino (Odds ratio (OR) 1,31), edad >70 años (OR 1,08), infección aguda (OR 1,22), enfermedad respiratoria aguda (OR 1,23), demencia (OR 1,22), neoplasia (OR 2,29) y hemiplejia (OR 1,49)²⁴.

En otro artículo reciente publicado en 2012 por Dobromirski et al. se revisaron de manera extensa los FR trombótico más comunes⁷³. En esta revisión los FR fueron divididos en 3 grupos:

- Enfermedades agudas: IAM, InC grado III o InC grado IV de la NYHA, infección aguda, enfermedad respiratoria aguda, enfermedad reumatológica aguda, enfermedades autoinmunes e ictus isquémico.

- Factores clínicos: edad >60 años, historia previa de ETV, historia tumoral, trombofilia conocida, limitación de movilidad, terapia estrogénica o embarazo, obesidad, trombocitosis, venas varicosas e insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico.

- Factores genéticos: deficiencia antitrombina, deficiencia proteína C o S, hiperhomocisteinemia, niveles elevados de protrombina, factor V Leyden, niveles elevados de factor VIII e hiperfibrinogenemia⁷³.

La InC congestiva (grado III o IV de la NYHA) y la insuficiencia respiratoria aguda (insuficiencia respiratoria o descompensación de EPOC) son FR bien reconocidos de ETV^{47,74}.

Las condiciones médicas asociadas con respuesta inflamatoria (infección aguda, EII, enfermedades reumatológicas) han mostrado una asociación con aumento de RT⁷⁵⁻⁷⁷. La interrelación entre mediadores de la inflamación y de la coagulación está cada vez más clara⁷⁸. Hay datos que orientan hacia el papel influyente de los marcadores inflamatorios y el factor tisular en la activación de la cascada de la coagulación⁷⁹⁻⁸¹. En otros estudios se observado una relación entre los niveles de proteína C reactiva y la ETV^{82,83}.

Con respecto al cáncer, representa uno de los principales FR de ETV estando presente en el 20 y 30 % de los pacientes diagnosticados de ETV, con una incidencia que ha estado aumentando de forma continua en los últimos años⁸⁴. Además, la ETV aumenta de forma significativa el riesgo de muerte de los pacientes con cáncer. En el estudio Tromso la tasa de mortalidad encontrada en pacientes sin ETV o cáncer fue 0,63, mientras que la tasa de mortalidad en pacientes con ETV aislada fue 5,1, con cáncer aislado 12,7 y con cáncer y ETV ascendía hasta 55 por 100 persona-año (HR 31,2, IC 95%: 24,6-39,6)⁸⁵.

1.4 Guías y escalas de valoración de riesgo trombótico

En base a todas las publicaciones referidas previamente, la mayoría de las GPC actuales recomiendan el uso de TP con un alto grado de evidencia^{29,69,86}.

En los últimos años se han tratado de optimizar las diferentes recomendaciones en relación al uso de TP en los pacientes médicos hospitalizados con RT elevado, intentando minimizar los riesgos. Previamente habían sido desarrollados varios modelos de estratificación del RT en pacientes quirúrgicos⁸⁷, pero la información respecto a los FR en pacientes médicos hospitalizados al ingreso era más limitada para predecir un determinado riesgo de ETV. La mayoría de los datos disponibles sobre FR de ETV en pacientes médicos eran derivados de subgrupos de pacientes dentro de ensayos controlados más que de cohortes reales^{37,75,88}.

Aunque han sido desarrollados múltiples modelos cuantitativos de la estratificación de RT, ninguno ha conseguido una aceptación realmente amplia. Además, los estudios de validación de las escalas, generalmente han fallado para replicar la capacidad de estratificar el riesgo de las mismas⁸⁹. Por esta razón y para un uso más sencillo, la mayoría de las guías clínicas simplemente dividen los pacientes entre alto riesgo y bajo riesgo basándose en la presencia de al menos uno o dos FR⁹⁰. En muchas ocasiones, parece suficiente con tener un FR aislado sumado a una hospitalización o reducción de movilidad, para justificar la TP⁷³.

Con respecto a las guías británicas NICE y SIGN, recomiendan que el riesgo de ETV sea evaluado en todos los pacientes hospitalizados. En resumen en estas guías, cualquier adulto con edad ≥ 60 años con movilidad reducida y una enfermedad médica aguda debería recibir TP farmacológica, a no ser que exista contraindicación para la misma^{91,92}.

Según las recomendaciones de la 8ª edición de la ACCP, existen dos enfoques generales para obtener decisiones acerca de la TP. Uno de ellos es considerar el riesgo de ETV en cada paciente, basándonos en sus factores predisponentes individuales y en el riesgo asociado con la enfermedad actual o procedimiento. En este caso, la TP sería prescrita de forma individual según el riesgo estimado. Este enfoque mediante modelos de estratificación de riesgo no está rutinariamente extendido entre la mayoría de los

profesionales debido a que no están adecuadamente validados y es más incómodo en la práctica diaria.

El segundo enfoque, sería la implementación de grupos específicos en los que se realizaría TP según determinados ítems. La ACCP recomienda más este método para la toma de decisiones ya que se consideraría como principal FR la causa primaria de hospitalización, lo que permitiría realizar recomendaciones generales sobre TP. Los diferentes niveles de RT y las recomendaciones generales sobre TP se adjuntan en la tabla 5²⁹.

Tabla 5. Niveles de riesgo trombótico y tromboprofilaxis recomendada en pacientes hospitalizados (ACCP)²⁹

Niveles de riesgo	Riesgo aproximado de ETV sin TP	TP sugerida
Riesgo bajo: Cirugía menor en pacientes móviles Pacientes médicos con movilidad conservada	<10%	No TP específica Movilización temprana
Riesgo moderado: Cirugía general, ginecológica, urológica Pacientes médicos, con reposo en cama Riesgo moderado de ETV con RH elevado	10-40%	HBPM, HNF, fondaparinux TP mecánica
Riesgo elevado: Artroplastia de cadera o rodilla, cirugía fractura cadera, traumatismo mayor, traumatismo espinal Riesgo elevado con RH elevado	40-80%	HBPM, fondaparinux o anticoagulantes orales (INR 2-3) TP mecánica

Han sido publicadas múltiples recomendaciones y guías para el manejo de la TP en pacientes médicos hospitalizados, incluyendo escalas cuantitativas en las que se suman diferentes FR^{66,70,72,93,94}. Las de uso más extendido en la actualidad y por lo tanto las que serán utilizadas en este trabajo son los siguientes:

- a) *Recomendaciones de la ACCP*^{29,69}
- b) *Guía de práctica clínica PRETEMED*⁶⁶
- c) *Escala cuantitativa de RT de Padua*⁷²
- d) *Escala cuantitativa de RT del registro IMPROVE (International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism)*⁹³

a) *Recomendaciones de la ACCP*

En la guía de la VIII conferencia de la ACCP se recomienda con un grado de evidencia 1A el uso de TP (HBPM, HNF, fondaparinux) en los pacientes médicos hospitalizados con alto riesgo de ETV. Con respecto a los pacientes que presentan contraindicación para TP farmacológica, recomiendan el uso de TP mecánica (grado 1A). Los criterios clásicos para la diferenciación entre alto y bajo riesgo se muestran en la tabla 6²⁹.

Tabla 6. Clasificación del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa según las recomendaciones de la VIII conferencia ACCP²⁹

1) Pacientes de alto riesgo de ETV

- a) Pacientes ingresados con fallo cardíaco o descompensación respiratoria aguda severa
- b) Pacientes encamados con enfermedad aguda con uno o más de los siguientes FR:
 - Cáncer activo
 - ETV previa
 - Infección aguda grave/sepsis
 - Enfermedad aguda neurológica
 - EII activa

2) Pacientes de bajo riesgo de ETV

- Cuando no se presentan las situaciones anteriores

En la última actualización de la ACCP (9ª edición, publicada en 2012), la recomendación sobre el abordaje del paciente para la decisión de TP es más individualizada, teniendo en cuenta la relación entre el beneficio de la TP frente al riesgo de sangrado en cada paciente. Se mantiene la recomendación de TP con HBPM, HNF o fondaparinux en pacientes médicos hospitalizados con alto riesgo (grado 1B). Para los pacientes con alto RT que presentan hemorragia activa o un alto riesgo de hemorragia mayor, recomiendan el uso de TP mecánica (grado 2C). Cuando el RH disminuye y persiste un RT elevado, sugieren la sustitución de TP mecánica por TP farmacológica (grado 2B). Las recomendaciones sobre TP en pacientes médicos de la 9ª edición de la ACCP se resumen en la tabla 7⁶⁹.

Tabla 7: Recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica de la ACCP (ACCP-9) para la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes no quirúrgicos⁶⁹	
Recomendación:	Grado de recomendación*
Para pacientes con un riesgo elevado de trombosis se recomienda TP con anticoagulantes (HBPM, baja dosis de HNF, Fondaparinux).	1B
Para pacientes con bajo riesgo de trombosis se desaconseja el uso de TP.	1B
Para pacientes con hemorragia o alto riesgo de hemorragia se desaconseja TP con anticoagulantes.	1B
Para pacientes con alto riesgo de trombosis y con hemorragia activa o alto riesgo de sangrado mayor se sugiere uso de TP mecánica.	2C
Cuando desciende el RH si persiste riesgo de ETV se sugiere cambiar a TP farmacológica.	2B
Se desaconseja la extensión de la TP tras la inmovilización o la estancia en el hospital.	2B
En pacientes críticos se sugiere el uso de TP con HBPM o HNF.	2C
En pacientes críticos con hemorragia o alto riesgo de hemorragia se sugiere TP mecánica hasta que el riesgo desciende.	2C
Cuando el RH desciende se sugiere cambiar a TP farmacológica.	2C
* Nivel de recomendación⁴¹ (1A) Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad (1B) Recomendación fuerte, evidencia calidad moderada (1C) Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad (2A) Evidencia débil, evidencia de alta calidad (2B) Recomendación débil, evidencia de calidad moderada (2C) Recomendación débil, evidencia de baja calidad	

b) *Guía de práctica clínica PRETEMED*

La guía PRETEMED permite calcular el riesgo específico de ETV en un paciente médico concreto cuando concurren simultáneamente varios FR y establecer recomendaciones sobre las intervenciones preventivas mediante el desarrollo de una escala ponderada de riesgo^{66,95}.

Tabla 8. Cálculo del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa según guía PRETEMED 2007⁶⁶

Pesos ajustados			
	1	2	3
Procesos precipitantes	Embarazo/puerperio ^a Viajes en avión >6hora	Enf inflamatoria intestinal activa Infección aguda grave Insuficiencia cardíaca clase III Neoplasia	ACV con parálisis MMII EPOC descompensación grave Infarto agudo de miocardio Insuficiencia cardíaca clase IV Mieloma con quimioterapia ^d Traumatismo MMII sin cirugía
Procesos asociados	Diabetes mellitus Hiperhomocisteinemia Infección por VIH Parálisis de MMII TVS previa	Síndrome nefrótico Trombofilia ^b TVP previa ^c Vasculitis (Beçhet/Wegener)	
Fármacos	Anticonceptivos hormonales Antidepresivos Antipsicóticos Inhibidores de aromatasa Tamoxifeno-Raloxifeno Terapia hormonal sustitutiva	Quimioterapia	
Otros	Catéter venoso central Edad>60 años Obesidad (IMC>28) Tabaquismo>35 cigarros/día	Encamamiento>4 días	

- (a) Peso 3 si: embarazo y trombofilia; Peso 4 si: embarazo y TVP previa
- (b) Peso 2 si: factor V Leyden en >60 años, déficit de proteína C o S, déficit combinado, déficit de antitrombina, anticuerpos antifosfolípidos
- (c) Peso 3 si: TVP previa espontánea
Peso 5 si: TVP previa y trombofilia
- (d) Peso 4 si: mieloma en tratamiento con QT y talidomida

Cálculo del riesgo ajustado (RA): RA= Suma de los pesos de los distintos procesos precipitantes (rojo) + suma de pesos de otras circunstancias de riesgo (verde) (*Esta fórmula sólo se aplica si paciente presenta al menos un proceso precipitante o un proceso asociado con peso ajustado ≥ 2*)

**Recomendaciones de TP
según RA**

RA	Recomendación
1-3	Considerar uso de medidas físicas
4	Se sugiere profilaxis con HBPM
>4	Se recomienda profilaxis con HBPM

c) *Escala cuantitativa de RT de Padua*

Se trata de una escala cuantitativa para el cálculo de riesgo tromboembólico en pacientes médicos hospitalizados. Los FR incluidos en la escala y sus diferentes puntuaciones se muestran en la tabla 9⁷². En la última actualización de la ACCP (9ª edición) esta escala es la más recomendada para el cálculo del RT⁶⁹.

Tabla 9: Escala de riesgo trombótico de Padua⁷²

Factor Riesgo	Puntos
Cáncer activo ^a	3
ETV previa (excluida TV superficial)	3
Movilidad reducida (al menos 3 días) ^b	3
Trombofilia conocida	3
Cirugía o trauma reciente (<1 mes)	2
Edad ≥ 70 años	1
Insuficiencia cardíaca y/o respiratoria	1
IAM o AVC	1
Infección aguda y/o enf. Reumatológica	1
Obesidad (BMI ≥ 30)	1
Tratamiento hormonal	1

(a) Pacientes con tumor local o metástasis y/o que han sido tratados con radioterapia o QT en los 6 meses previos.
(b) Se definió la movilidad reducida como la permanencia en cama al menos 3 días, levantándose solo para ir al baño.
(c) Portador de deficiencia de antitrombina, proteína C o S, Factor V de Leyden, mutación G20210 de protrombina o síndrome antifosfolípido

Puntuación <4: Bajo riesgo

Puntuación ≥ 4 : Alto riesgo

d) Escala cuantitativa de RT del registro IMPROVE

En 2011, Spyropoulos et al. desarrollaron otro modelo cuantitativo de escala de RT basada en los datos recogidos en el registro IMPROVE⁹³. Este registro fue diseñado para examinar las prácticas de TP y la evolución clínica en pacientes hospitalizados al menos durante tres días por enfermedades médicas agudas. Entre julio de 2002 y septiembre de 2006 se recopilaban de forma prospectiva los datos de 15.156 pacientes en 52 hospitales de 12 países diferentes⁹⁶.

Los pacientes fueron seguidos durante tres meses para determinar la incidencia de ETV y los posibles FR para su desarrollo. Los autores, mediante un análisis de regresión múltiple, identificaron los posibles FR independientes para ETV y derivaron dos modelos predictivos: un modelo basado solamente en 4 factores identificables en el momento del ingreso y otro modelo con 7, añadiendo factores presentes durante la hospitalización. La escala fue calculada asignando 1 punto al factor de menor riesgo y calculando el resto de puntuaciones según la diferencia relativa de riesgo obtenida. En esta escala los factores asociados con ETV fueron: el antecedente de ETV, tener una trombofilia conocida, la parálisis de miembros inferiores, el cáncer, la inmovilización de más de 7 días, el ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI) o unidades coronarias o la edad superior a 60 años. Algunos de estos factores son intrínsecos al individuo y están presentes en el momento de su ingreso (factores predictivos) y otros (factores asociativos) están relacionados con la situación clínica y pueden cambiar durante su hospitalización (tabla 10).

De los 15.156 pacientes registrados, 184 (1,2%) tuvieron una ETV sintomática durante los tres meses de seguimiento, la mayoría (69%) durante el primer mes, y el 45% tras el alta hospitalaria. Entre los 79 pacientes con ETV diagnosticada en el hospital 12 (15%) fallecieron durante el ingreso y 4 (5%) tras el alta. Entre los que se diagnosticaron de ETV tras el alta fallecieron 24 (38%). La EP fue la causa de muerte más frecuente con una tasa cruda de mortalidad del 28% mientras que la mortalidad entre los pacientes sin ETV fue del 9%.

Hay que comentar que aunque el 52% de los pacientes recibieron algún tipo de profilaxis, mecánica o farmacológica, el modelo no cambió significativamente al

tener en cuenta la TP, lo que sugiere que el tratamiento, aunque disminuye la incidencia, no parece afectar de forma importante al peso relativo de cada FR.

Es llamativo en esta escala que algunos de los FR clásicos, como la insuficiencia cardiaca o respiratoria, no aparecen en esta escala como FR independientes. De los 6.989 pacientes en los que la TP podría ser recomendada según las recomendaciones de la guía de la ACCP la tasa observada de ETV fue del 1,5%, con una puntuación media de 2. Entre sus limitaciones hay que señalar que hasta este momento esta escala no ha sido validada⁹³.

Tabla 10: Registro IMPROVE: modelo predictivo-asociativo para identificar pacientes médicos hospitalizados con riesgo de enfermedad tromboembólica venosa⁹³

Características del paciente	HR (95% CI)	P	Puntos
ETV previa *	4,7 (3,0,7,2)	<0,001	3
Trombofilia conocida *	3,5 (1,1,11)	0,04	2
Parálisis aguda MMII	3,0 (1,6,5,7)	0,001	2
Cáncer activo *	2,8 (1,9,4,2)	<0,001	2
Inmovilización ≥7 días ^a	1,9 (1,3,2,7)	0,001	1
Ingreso en UCI / Unidad coronaria	1,8 (1,1,2,9)	0,01	1
Edad >60 años *	1,7 (1,1,2,6)	0,01	1

* FR conocidos a su ingreso	
a. definida como cama-sillón	
Incidencia ETV	
Score < 2 bajo riesgo	0,7%
Score ≥ 2 alto riesgo	2,4%
Score ≥ 4 muy alto riesgo	5,7%

e) Otras escalas de riesgo tromboembólico

- Considerando la complejidad de las escalas existentes y la dificultad de su aplicación en la práctica clínica, Woller et al.⁹⁷ han propuesto una escala simplificada basada en un estudio en el que trataron de identificar el mínimo número de factores fácilmente identificables que pudieran predecir el riesgo de ETV. Analizaron los registros clínicos de aproximadamente 140.000 pacientes y mediante regresión logística identificaron los posibles FR, que posteriormente aplicaron en una cohorte de validación y lo compararon con los resultados de aplicar los FR propuestos por Kucher et al. para su sistema electrónico de alertas⁷⁰.

Los autores identificaron 4 FR: el antecedente de ETV, la orden de reposo en cama, la inserción periférica de un catéter central, y el diagnóstico de cáncer. El área bajo la curva obtenida con este modelo fue de 0,86⁹⁷.

- Recientemente se ha publicado el estudio MIHT. Su objetivo fue, mediante un estudio de casos y controles, conocer la incidencia y los FR para ETV entre los pacientes hospitalizados con patologías médicas agudas y desarrollar un modelo predictivo para ser usado en el momento del ingreso del paciente. Para ello se compararon 299 casos de ETV sufrida en el hospital con 699 controles y se desarrolló una escala de riesgo mediante regresión logística ponderada. Los autores desarrollaron dos modelos: uno que incluye los resultados de laboratorio más habituales y otro solo con las características clínicas (tabla 11). En este estudio alrededor del 40% de los pacientes no recibieron TP. La ETV complicó el 4,6 por mil de los ingresos médicos de los cuales el 60% fueron TVP. Otro resultado relevante fue la débil relación observada entre la TP y el riesgo de eventos tromboembólicos, quizás por el número bajo de casos y la escasa incidencia de eventos sintomáticos. Finalmente, como se observó en el estudio IMPROVE, la introducción de la TP prácticamente no modificó los resultados. Este modelo hasta la fecha tampoco ha sido validado⁹⁸.

Tabla 11: Estudio MITH: valoración del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa al ingreso en pacientes médicos hospitalizados⁹⁸

	Todas las ETV OR (95% CI)	Puntos
Modelo 1 <i>estadístico-c 0,73 [0,70-0,77]</i>		
Historia de InC congestiva	8,56 (4,05 - 22,58)	5
Historia de enfermedad inflamatoria	7,73 (3,30 - 18,10)	4
Fractura en los últimos 3 meses	3,75 (1,56 - 8,97)	3
Antecedentes de ETV	2,69 (1,46 - 4,97)	2
Cáncer en los últimos 12 meses	1,60 (1,07 - 2,39)	1
Taquicardia	2,48 (1,66 - 3,71)	2
Disfunción respiratoria	1,88 (1,20 - 2,94)	1
Leucocitos al ingreso $\geq 11 \times 10^9$ cels/L	1,91 (1,24 - 2,94)	1
Plaquetas al ingreso $\geq 350 \times 10^9$ cels/L	1,86 (1,12 - 3,07)	1
Total puntos posibles		20
Modelo 2 <i>Estadístico-c 0,71 [0,68-0,75]</i>		
Historia de InC cardiaca congestiva	8,82 (3,67 - 21,22)	5
Historia de enfermedad inflamatoria	5,88 (2,36 - 14,63)	4
Fractura en los últimos 3 meses	3,55 (1,65 - 7,64)	3
Antecedentes de ETV	2,85 (1,61 - 5,06)	2
Cáncer en los últimos 12 meses	1,55 (1,05 - 2,29)	1
Taquicardia	2,91 (1,96 - 4,30)	2
Disfunción respiratoria	2,01 (1,29 - 3,12)	2
Total puntos posibles		19

1.5 Trombopprofilaxis mecánica en pacientes médicos hospitalizados

Los sistemas de prevención mecánicos tienen como objetivo reducir la estasis venosa y son recomendados en las GPC cuando existe una contraindicación para la anticoagulación. En el estudio ENDORSE se observó que alrededor de un 10% de los pacientes presentaban contraindicación para la TP farmacológica⁶. Sin embargo, aunque las medias de compresión graduada, los sistemas de compresión neumática intermitente y las bombas plantares han demostrado su eficacia en monoterapia o en combinación en la prevención de la ETV en los pacientes quirúrgicos⁹⁹, su eficacia no ha sido bien demostrada en los pacientes médicos¹⁰⁰.

Las medias de compresión graduadas solo han sido evaluadas en un ensayo en pacientes con IAM y en dos en pacientes con ictus¹⁰¹⁻¹⁰³. Kierkegaard et al., en un curioso trabajo publicado en 1993, analizaron 80 pacientes mayores de 70 años con IAM a los que colocaron de forma aleatoria una media de compresión en una pierna, utilizando la otra pierna como control y detectaron una TVP en 8 controles frente a ninguna en las piernas con media¹⁰¹.

Más recientemente, en el estudio CLOTS-1, se aleatorizaron 2.518 pacientes inmovilizados con ictus con el objetivo de comparar la eficacia de las medias de compresión frente a los cuidados habituales. Los autores no encontraron diferencias significativas entre los dos brazos del estudio en la incidencia de TVP (RRA de 0,5% (IC 95%: -1,9% a 2,9%), NNT 200), habiendo una mayor incidencia de erosiones y úlceras en la piel entre los pacientes a los que se les colocaron medias¹⁰².

Los mismos autores publicaron poco después el estudio CLOTS-2, otro estudio multicéntrico, en el que compararon la eficacia de las medias de compresión largas (hasta medio muslo) frente a las cortas (por debajo de la rodilla) en pacientes con ictus. La incidencia de TVP proximal (sintomática o no) fue menor en los pacientes a los que se les colocaron medias largas (6,3% vs 8,8%) sin diferencias en la incidencia de EP o muertes; los que usaron medias largas tuvieron una incidencia algo mayor de problemas en la piel (3,9% vs 2,9%)¹⁰⁴.

Los dispositivos de compresión neumática intermitente son, en teoría, más eficaces en la prevención de la ETV y aunque son ampliamente utilizados en EEUU, todas las pruebas disponibles acerca de su eficacia provienen de su uso en pacientes

quirúrgicos¹⁰⁰. En el registro IMPROVE se observó que mientras en EEUU el 22% de los pacientes tuvieron un sistema de compresión neumática intermitente, esta medida solo se utilizó en el 0,2% de los casos en el resto de los países⁹⁶.

El estudio multicéntrico CLOTS-3 analizó la eficacia de la compresión neumática intermitente en 2.876 pacientes hospitalizados inmovilizados por un ictus agudo entre 2008 y 2012. La incidencia de TVP, sintomática o no, fue del 8,5% en el grupo con compresión neumática intermitente frente a un 12,1% entre los que no lo utilizaron, con una RRA del 3,6% (IC 95%: 1,4-5,8). Hubo una diferencia que no llegó a alcanzar significación estadística en el número de muertes a favor de los que usaron compresión neumática intermitente y un ligero aumento de las lesiones en la piel entre estos últimos. Los autores concluyeron que la compresión neumática intermitente es un método efectivo para reducir el riesgo de TVP y posiblemente aumentar la supervivencia en una amplia variedad de pacientes que están inmovilizados después de un ACV¹⁰⁵.

En resumen, a pesar de su incierto beneficio, la profilaxis mecánica, sobre todo con compresión neumática intermitente, puede ser mejor que la no profilaxis en pacientes que no puedan ser tratados con anticoagulantes. En todo caso, es imprescindible una buena adaptación del paciente a estos dispositivos y el personal sanitario debe supervisar que sean correctamente aplicados.

1.6 Tromboprofilaxis extendida en pacientes médicos

La mayoría de los estudios sobre TP en pacientes no quirúrgicos se han diseñado con una duración entre 6 y 14 días o mientras dure la hospitalización. Sin embargo, estudios epidemiológicos han comprobado que el riesgo tromboembólico puede persistir tras el alta hospitalaria durante semanas. Spencer et al.¹⁰⁶ en un estudio realizado en el área de Worcester (Massachusetts-USA) encontraron que aunque el 74% de los pacientes que sufrieron una ETV eran ambulatorios, un 23 % habían sido sometidos a una intervención quirúrgica y un 37% habían estado hospitalizados por causas médicas en los tres meses anteriores al evento. Entre los hospitalizados por enfermedades médicas, el 67% presentó la ETV durante el primer mes y el resto en los siguientes 2 meses después el alta hospitalaria. Por otra parte, la experiencia obtenida en los pacientes quirúrgicos de alto riesgo sugería que la profilaxis extendida más allá de la hospitalización podría ser beneficiosa también en los pacientes médicos con alto riesgo.

Hasta la fecha se han publicado 3 estudios importantes sobre TP extendida. El estudio EXCLAIM comparó la eficacia y seguridad de prolongar la profilaxis con enoxaparina 40 mg durante 28 ± 4 días en pacientes que habían recibido ya una profilaxis estándar durante 14 días. Se reclutaron pacientes mayores de 40 años, con enfermedades médicas agudas, una expectativa de vida superior a 6 meses, y con una movilidad reducida durante al menos 3 días, sin embargo los criterios de inclusión fueron modificados durante el desarrollo del estudio lo que hace difícil la interpretación de los resultados finales. El objetivo principal de eficacia fue la incidencia de ETV (definida como TVP proximal sintomática o asintomática, EP sintomático o EP fatal). En resumen, la profilaxis extendida redujo la incidencia de ETV comparada con placebo (2,5% vs 4%; diferencia de riesgo absoluto a favor de enoxaparina -1,53% (IC 95%: -2,54% a 0,52%)) aunque, analizado detalladamente, este beneficio parecía estar restringido a mujeres mayores de 75 años y con un alto grado de inmovilidad. En cuanto a la seguridad, se observó un aumento de los sangrados mayores en el grupo con profilaxis extendida (0,8% vs. 0,3%; RRA: 0,51% (IC 95%: 0,12% a 0,89%) a favor del placebo)¹⁰⁷.

En el estudio ADOPT se comparó la eficacia y seguridad de apixaban (un inhibidor del factor Xa) a dosis de 2,5 mg cada 12 horas durante 30 días frente al tratamiento estándar con Enoxaparina 40 mg al día durante 6-14 días en 4.495 pacientes

médicos agudos con InC, insuficiencia respiratoria u otras enfermedades con al menos un FR añadido para ETV, hospitalizados durante al menos 3 días. El estudio no demostró ningún beneficio en la incidencia de ETV en el grupo tratado con apixaban que además se asoció a un aumento significativo de las hemorragias mayores al final del seguimiento (RR 2,58 (IC 95%: 1,02-7,24))¹⁰⁸.

El estudio MAGELLAN comparó, en un estudio aleatorizado de no inferioridad, rivaroxaban a dosis de 10 mg una vez al día durante 35±4 días con enoxaparina 40 mg durante 10±4 días en 8.101 pacientes. La eficacia del rivaroxaban fue similar (no inferior) a la enoxaparina durante el tiempo estándar de tratamiento (10 días) y redujo la incidencia de ETV al final del periodo de estudio (4,4% vs 5,7%; RR 0,77; IC 95%: 0,62-0,96; p=0,02). Sin embargo, hubo una mayor incidencia de hemorragia mayor o clínicamente relevante con rivaroxaban (4,1% vs 1,7%)¹⁰⁹.

Por último, un reciente estudio multicéntrico y aleatorizado diseñado para analizar la eficacia de un sistema de alertas para la prescripción de TP al alta en pacientes médicos de alto riesgo demostró que, aunque en el grupo que recibió alertas se aumentó la prescripción a más del doble, no se observó un descenso significativo en la incidencia de ETV sintomática durante el seguimiento¹¹⁰.

Como se deduce de todos estos resultados, el beneficio de la TP extendida en pacientes médicos es dudoso y conlleva un aumento significativo del riesgo de hemorragia. Un estudio conjunto que incluyó los tres ensayos mencionados (EXCLAIM, ADOPT y MAGELLAN) concluyó que, aunque la duración prolongada de la TP redujo la incidencia del objetivo combinado (TVP sintomática o asintomática, EP o muertes relacionadas con la ETV) con un NNT estimado de 320, no se encontró beneficio en los objetivos individuales (TVP asintomática proximal, RR 0,85 (IC 95%: 0,68- 1,05); TVP sintomática, RR 0,44 (IC 95%: 0,19-1,00); EP no fatal, RR 0,80 (IC95%: 0,43-1,48) o muerte relacionada con la ETV (RR 0,64 IC 95%: 0,38-1,10)), y sin embargo se produjo un aumento significativo de las hemorragias mayores con un NNH de 194, concluyendo los autores que no se puede demostrar con estos resultados un beneficio neto favorable de la intervención¹¹¹.

1.7 Adecuación de la tromboprofilaxis a las guías de prevención

Diversos estudios tanto a nivel internacional^{6,30,96,112-118} como nacional¹¹⁹⁻¹²¹ han alertado sobre la falta de cumplimentación de TP adecuada, particularmente en el grupo de pacientes médicos a pesar de las evidencias de la efectividad de la profilaxis y del peor pronóstico en este subgrupo¹²², probablemente debido tanto a una infraestimación del riesgo como al temor a los posibles efectos adversos objetivados en algunos estudios¹⁰⁷. Múltiples factores parecen contribuir al inadecuado uso de TP en este tipo de pacientes, ya que se trata de un grupo más heterogéneo, de pacientes en general más complejos, con múltiples comorbilidades y con mayor frecuencia de FR hemorrágicos^{73,123}. En los pacientes médicos hospitalizados, es frecuente la existencia concomitante de varias circunstancias de riesgo (hasta en el 80% de los casos pueden existir más de tres FR), por lo que en estos pacientes resulta más complicado estratificar el riesgo¹²⁴.

En el estudio IMPROVE publicado en 2007, la tasa de TP correcta en los pacientes médicos fue del 60% según las recomendaciones de la ACCP⁹⁶. En otro estudio multicéntrico realizado en EEUU por Amin et al. (227 hospitales incluyendo 196.104 pacientes) sólo el 33,9% de los pacientes médicos mayores de 40 años ingresados durante 6 o más días tenían una TP adecuada según las recomendaciones de la ACCP¹¹². Una auditoría realizada en 29 hospitales canadienses en 2007 constató que aunque el 90% de los pacientes médicos tenían indicación de TP según las recomendaciones de la ACCP, tan sólo el 16% la recibían de forma apropiada¹¹³.

El estudio ENDORSE fue uno de los principales trabajos que puso de manifiesto la importancia del problema. Se trató un estudio transversal multicéntrico y multinacional realizado en 358 hospitales de 32 países que incluyó 68.183 pacientes (45% quirúrgicos y 55% no quirúrgicos). Según este estudio, el 39,5% de los pacientes médicos y el 58,5% de los pacientes quirúrgicos recibieron una correcta TP en situaciones de alto riesgo según los criterios de la ACCP. Incluso se observó que este porcentaje de pacientes infratratados era mayor en los pacientes menores de 50 años con riesgo de ETV (70%)⁶. En el análisis del subgrupo de participantes españoles, estos datos fueron sensiblemente mejores. De los 2.069 pacientes, realizaban profilaxis adecuada el 64% de los pacientes médicos y el 84% de los pacientes quirúrgicos, resultados similares a los de los hospitales suizos y alemanes. Según los datos españoles

de este estudio la tasa de pacientes de alto riesgo fue 61% (un 10% más que en el resto de países)¹¹⁹.

En el estudio VTE START, realizado en EEUU en pacientes médicos, quirúrgicos y de cuidados intensivos (68.278 pacientes médicos ingresados con riesgo de 16 hospitales), valoraron no sólo la cumplimentación, sino también el tipo de profilaxis, la dosis y la duración de TP de acuerdo con las recomendaciones de la ACCP. En este estudio se observó que de los pacientes con riesgo el 63,2% recibían algún tipo de profilaxis siendo mejor en pacientes en cuidados intensivos, seguido de los quirúrgicos y por último de los médicos. Se observó además que de los pacientes de riesgo que recibían profilaxis, el 50,2% la recibían de forma inapropiada por fallo en el tipo, dosis o duración de la profilaxis¹¹⁴.

El estudio nacional de Borobia et al. fue un estudio transversal con seguimiento prospectivo hasta el alta hospitalaria únicamente en pacientes médicos ingresados (Medicina Interna, Neumología y Oncología) y utilizando criterios de PRETEMED 2007. Los resultados fueron peores obteniendo una profilaxis adecuada sólo en el 49,1% de su muestra de 116 pacientes¹²⁰.

En un estudio realizado en 2004 por Villar et al. se valoró el grado de riesgo de ETV en pacientes tratados con HBPM profiláctica ingresados en un Servicio de Medicina Interna según el protocolo establecido en su hospital y detectaron los pacientes no tratados con RT elevado. Observaron que el 30% de los pacientes recibió HBPM y de ellos el 43,5% recibió una prescripción ajustada a su riesgo. Además, del grupo de pacientes no tratados, el 72% presentaba un nivel de RT moderado-alto¹²¹.

1.8 Complicaciones hemorrágicas asociadas a la tromboprofilaxis

Una de principales las razones que se han relacionado con la falta de adecuación de la TP en pacientes médicos es el temor a las posibles complicaciones hemorrágicas⁴. Por tanto, el segundo factor a tener en cuenta para optimizar la prescripción de TP es la valoración del RH que, como sabemos, en los pacientes médicos es más elevado al ser pacientes más frágiles, plurimedicados y con frecuentes comorbilidades asociadas.

Desafortunadamente, existe información limitada sobre los FR individuales que presentan los pacientes médicos hospitalizados al ingreso y por lo tanto de cómo contribuye esto al riesgo de hemorragia. Existen algunos datos dentro de estudios diseñados para evaluar es riesgo de ETV, pero la mayoría están basados en opiniones de expertos o derivados de resultados pacientes dentro de ensayos clínicos aleatorizados en vez de cohortes reales^{37,70,75,93,125}. Existe un solo estudio diseñado específicamente para el estudio del RH en estos pacientes¹²⁶.

La incidencia de hemorragia mayor clínicamente significativa atribuida al uso de TP farmacológica no está clara y oscila entre un 0,2% y un 5,6% en diferentes estudios, con un riesgo estimado de hemorragia fatal del 0,02-0,5%. Esta variabilidad se debe principalmente a las diferentes definiciones para describir los episodios de hemorragia¹²⁷. En otro estudio publicado en 2005 por Fanikos et al. realizado en servicios especializados en anticoagulación, se observó un riesgo absoluto de hemorragia mayor en pacientes anticoagulados entre 0,32-2,1% al año y de hemorragia fatal entre 0-0,25% al año¹²⁸.

En el meta-análisis de Lloyd et al., la TP farmacológica se asoció a un pequeño pero significativo aumento de incidencia de hemorragia mayor comparado con placebo (1% vs 0,5 % respectivamente, RR 2; (IC 95%: 1,05-3,79))⁵.

Las definiciones de hemorragia de uso más extendido son las siguientes:

- Se define como *hemorragia mayor* la hemorragia que contribuye a la muerte o la hemorragia en órgano crítico (intracraneal, intraespinal, intraocular con afectación de visión, retroperitoneal, pericárdica o intramuscular con síndrome compartimental) o la hemorragia que produce un descenso de ≥ 2 g/dL de hemoglobina o que precise transfusión de ≥ 2 concentrados de hematíes.

- Se definen como *hemorragias clínicamente relevantes* las hemorragias no mayores que son clínicamente abiertas y requieren alguna intervención médica. Entre estas encontraríamos: hemorragia gastrointestinal (excepto sangrado hemorroidal poco significativo), hematuria (macroscópica y que dura más de 24 h), epistaxis sustanciales que requieran intervención y/o duración al menos 5 minutos, extenso hematoma (≥ 5 cm de diámetro), hemorragia intrarticular (documentado por aspiración), menorragia o metrorragia (aumento de la cantidad o la duración) u otra hemorragia suficientemente importante como para ser registrada en la historia clínica^{129,130}.

- Se define como *hemorragia fatal* a cualquier hemorragia mayor en la que ocurra la muerte en los 7 días posteriores, en ausencia de otra causa alternativa de muerte¹²⁹⁻¹³¹.

La proporción de eventos de hemorragia mayores en diferentes estudios clínicos aleatorizados, meta-análisis y un estudio observacional se encuentran resumidas en la tabla 12. Las hemorragias menores fueron encontradas en un máximo de 11% en pacientes que recibían TP farmacológica, sin embargo los eventos hemorrágicos observados en el brazo de los controles de estos estudios fue similar y en la mayoría de los casos la diferencia fue no significativa para eventos mayores y menores^{1-5,48,127}.

Tabla 12. Eventos de hemorragia mayor en pacientes médicos hospitalizados recibiendo tromboprolifaxis farmacológica en diferentes estudios⁵⁰.

Estudio	Tipo estudio	Tipo TP	Número pacientes		Edad media	Eventos hemorragia mayor	
			Grupo estudio	Control		Grupo estudio	Control
MEDENOX (1)	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Enoxaparina 40mg/24h	360	362	73,1±10,8	1,7	1,1
ARTEMIS (3)	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Fondaparinux 2,5mg/24h	425	414	73,4±8,3	0,2	0,2
PREVENT (2)	Ensayo clínico controlado Aleatorizado	Dalteparina 5000UI/24h	1518	1473	33% ≥75	0,43	0
Mahe et al. (48)	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Nadroparina 7500UI/24h	1230	1244	67,3	0,08 RR 0,34 (IC 0,73-3,24)	0,24
Själänder et al. (54)	Meta- análisis	HNF/HBPM/ fondaparinux	4183	4181	-	HR 1,39 (0,77, 2,51)	-
Dentali et al. (4)	Meta-análisis	HNF/HBPM/ fondaparinux	4301	4304	-	0,58 RR 1,32 (IC 0,73-2,37)	0,44
Lloyd et al. (5)	Meta-análisis	HBPM/ fondaparinux	2761	2755	-	1 HR 2 (IC 1,05-3,79, p=0,03)	0,5
IMPROVE (126)	Observacional (registro)	HNF/HBPM	9388	No	68,1 (51,8-79,9)	1,2	-

En el meta-análisis de Dentali et al. publicado en 2007, el uso de profilaxis farmacológica fue asociado con un ligero, pero significativo, incremento en la incidencia de sangrado, en comparación con el placebo (1,0% vs 0,5%, respectivamente; RR 2; (IC 95%: 1,05-3,79))⁴.

En el meta-análisis de Själander et al. publicado en 2008 se observó que el número de pacientes que debían ser tratados con HBPM para observar un evento hemorrágico mayor fue 598 (NNH)⁵⁴.

A partir de los datos del registro IMPROVE se publicó un estudio en 2011 con el objetivo de identificar los FR independientes para hemorragia presentes en el momento del ingreso y proponer un modelo predictivo de riesgo de sangrado. El análisis final se realizó sobre 9.388 pacientes con una incidencia acumulada de hemorragia mayor y no mayor intrahospitalaria en los primeros 14 días de ingreso de 3,2% (230 pacientes). De ellos, 1,2% presentaron hemorragia mayor y el 2,1% hemorragia no mayor pero clínicamente relevante. De las hemorragias mayores, 12 fueron hemorragias fatales. El sangrado gastrointestinal fue la localización más común de hemorragia no mayor pero clínicamente relevante (0,27%, 35 pacientes). También hay que destacar, que la proporción de hemorragia en pacientes que recibieron solo TP mecánica fue 1,9% (OR 2,45, (IC 95%: 1,75-3,43))¹²⁶.

En otro estudio de Hull et al. se observó que cuando se realiza una TP extendida (4 semanas), las complicaciones hemorrágicas fueron más comunes en pacientes tratados con enoxaparina que con placebo (0,8% vs 0,3%, diferencia de riesgo absoluto 0,51%, (IC 95%: 0,12 %-0,89%) para hemorragia mayor)¹⁰⁷.

En otro estudio multicéntrico nacional de los investigadores del estudio MEDITROM y en el que nos referiremos más ampliamente en el apartado de discusión, se observaron episodios de hemorragia durante la hospitalización en el 5,2% (IC 95%: 4,1-6,2%). Los episodios de hemorragia fueron incluidos cuando se consideraron lo suficientemente relevantes para ser referidos en informe de alta, sin distinción entre episodios mayores o menores. De estos, el 49% fueron gastrointestinales, 17% genitourinarios, 7,1% intracraneales y 9,5% hematomas. Revisaron también el porcentaje de pacientes que estaban recibiendo TP, observando que los eventos hemorrágicos ocurrieron menos frecuentemente en pacientes con TP con HBPM o fondaparinux, comparado con los que no la recibían (4,1% vs 8,7%)¹³².

1.9 Factores de riesgo hemorrágico

Los principales factores de RH definidos en los diferentes trabajos son: edad avanzada, insuficiencia renal, cáncer activo, trombopenia e insuficiencia hepática^{29,127,130}. A partir del Registro Informatizado de pacientes con Enfermedad Tromboembólica (RIETE), se identificaron como FR: cáncer activo, hemorragia previa, insuficiencia renal y edad avanzada¹³³.

En relación con el registro IMPROVE, se observó que la úlcera gastroduodenal activa (OR 4,15, IC 95%: 2,21-7,77), el sangrado previo (OR 3,64, IC 95%: 2,21-5,99), y un bajo recuento de plaquetas (OR 3,37, IC 95%: 1,84-6,18) fueron los principales FR independientes al ingreso para el sangrado. Otros FR de sangrado fueron: edad >85 años, insuficiencia hepática o insuficiencia renal, estancia en UCI, CVC, enfermedad reumática, cáncer y sexo masculino¹²⁶.

Lo que complica aún más la situación, es que algunos de los FR de sangrado también son FR importantes de ETV^{37,70}. Por ejemplo, pacientes ingresados en UCI, con edad avanzada o los pacientes con cáncer activo (tabla 13). Por lo tanto, las decisiones con respecto a la profilaxis tromboembólica en estos pacientes son complicadas, y se debería realizar un análisis de riesgo-beneficio individualizado en cada caso.

Tabla 13. Comparación de factores de riesgo trombóticos y hemorrágicos⁵⁰.

FR	RT	RH
Edad ≥ 75 años	Sí	Sí
Ingreso en UCI	Sí	Sí
Cáncer activo	Sí	Sí
ACV isquémico agudo	Sí	Sí
CVC	Sí	Sí
Trauma o cirugía reciente	Sí	Sí
Sexo masculino	Sí	Sí
Obesidad	Sí	No
ETV reciente	Sí	No
Trombofilia	Sí	No
Hemorragia reciente	No	Sí
Diátesis hemorrágica	No	Sí
Uso de antiagregantes	No	Sí
Comorbilidades		
Anemia	No	Sí
Insuficiencia renal	No	Sí
Insuficiencia hepática	No	Sí
Hipertensión arterial	No	Sí
Insuficiencia cardíaca/respiratoria	Sí	Sí
Enfermedad reumatológica	Sí	No
Infección aguda	Sí	No

*Basado en el modelo de estratificación de riesgo de Padua⁷², HAS BLED score¹³⁴ y escala de RH de IMPROVE¹²⁶

1.10 Escalas de valoración de riesgo hemorrágico

Los principales estudios sobre RH y escalas de valoración de RH en relación a la ETV han sido realizados a partir de datos de pacientes con diagnóstico de ETV aguda en curso de anticoagulación^{131,133,135-139}. Sin embargo, en la actualidad no existe ninguna escala validada para el cálculo de RH en pacientes médicos al ingreso hospitalario. La única escala desarrollada hasta el momento para valorar específicamente el riesgo de sangrado al ingreso en pacientes médicos agudos ha sido la desarrollada por los investigadores del registro IMPROVE, a la que nos referiremos posteriormente¹²⁶.

Previamente se habían diseñado escalas de riesgo que valoran RH o conjuntamente RT y RH en poblaciones de diferentes características, como en pacientes con fibrilación auricular (FA)¹⁴⁰⁻¹⁴⁶ o en relación a eventos coronarios agudos¹⁴⁷⁻¹⁴⁹.

La principal escala validada externamente para el cálculo de RH es la escala HAS-BLED, principalmente orientada a pacientes con FA anticoagulados^{134,150-152} y también en otras cohortes con otras indicaciones para anticoagulación¹⁵³⁻¹⁵⁵. Esta escala define como FR: hipertensión arterial, insuficiencia renal o insuficiencia hepática, ictus, hemorragia aguda, INR lábil, edad avanzada y abuso de drogas o alcohol (tabla 14). Los pacientes con alto RH presentan una puntuación ≥ 3 ¹⁴⁵.

Tabla 14. Escala de riesgo hemorrágico HAS- BLED¹⁴⁵.

Letra	Característica clínica	Puntuación
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 punto cada uno)	1 o 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INR	1
E	Elderly (>65 años)	1
D	Drugs or alcohol (1 punto cada uno)	1 o 2

Existen algunos estudios que han intentado analizar el valor predictivo de la escala HAS-BLED en pacientes con ETV. El primero fue realizado en pacientes ancianos (edad >80 años) y encontraron un estadístico-c de 0,55¹⁵⁶. Otros estudios que incluían pacientes anticoagulados tanto con ETV como con FA mostraron estadísticos-c para la escala HAS-BLED de 0,57 a 0,67, sin diferenciar entre subpoblaciones^{157,158}. Por estos motivos, estos resultados son difíciles de extrapolar a la práctica clínica.

En 2015 ha sido publicado un estudio por Kooiman et al. con el objetivo de evaluar si la escala HAS-BLED puede predecir eventos hemorrágicos en pacientes anticoagulados por ETV aguda. Para ello analizaron en una población de 537 pacientes con ETV aguda en tratamiento anticoagulante su puntuación obtenida con la escala HAS-BLED (alto/bajo riesgo) y la aparición de eventos hemorrágicos mayores en cada grupo. Observaron la aparición de eventos hemorrágicos mayores en 11/537 pacientes. La incidencia de eventos hemorrágicos mayores fue 1,3% (IC 95%: 0,1-2,5) en pacientes con bajo riesgo y 9,6% (IC 95%: 2,2-17) en el grupo con alto riesgo, resultados que fueron estadísticamente significativos ($p<0,0001$), con una HR de 8,7 (IC 95%: 2,7-28,4) (durante los primeros 180 días de tratamiento). También observaron que la insuficiencia renal (HR 10,8, IC 95%: 1,9-61,7) y la historia previa de eventos hemorrágicos (HR 10,4, IC 95%: 2,5-42,5) funcionaron como FR independientes. Sin embargo, a pesar de observar una buena especificidad y valor predictivo negativo, la sensibilidad fue solo de 54,6%¹⁵⁹.

En las últimas dos décadas, se han realizado varios intentos para desarrollar un algoritmo adecuado para estimar el RH durante el tratamiento anticoagulante por ETV^{133,136,137,160,161}. Aunque estas escalas tuvieron resultados prometedores en sus validaciones internas, su valor predictivo fue pobre en cohortes de validación externas, con estadísticos-c entre 0,28-0,60^{157,162}.

En 2007 Dahri et al. publicaron una revisión sistemática y análisis de cuatro de estas escalas^{136,137,143,144} mostrando en sus resultados que la calidad metodológica de estos estudios fue pobre y que ninguna se asociaba a una buena predicción de hemorragia mayor¹⁶³.

Un estudio más reciente en el que se revisan estas escalas fue publicado en 2012 por Donzé et al. Se trata de un estudio prospectivo con el objetivo de comparar y validar 7 escalas de RH (OBRI¹³⁷, Kuijer et al.¹³⁶, Shireman et al.¹⁴⁴, HEMORR2HAGES modificada¹⁴³, escala RIETE¹³³, HAS-BLED modificada¹⁴⁵, ATRIA¹⁴⁶) en pacientes que recibían anticoagulación oral por ETV. Para ello realizaron el seguimiento prospectivo durante 12 meses de 515 pacientes que estaban recibiendo anticoagulación oral para medir los eventos hemorrágicos mayores. La incidencia de hemorragia mayor observada durante el seguimiento fue 6,8% (35/515). De acuerdo con las diferentes escalas, las proporciones de hemorragia mayor oscilaron entre 3%-5,7% en pacientes de bajo riesgo, 6,7%-9,9% en pacientes con riesgo intermedio y 7,4%-15,4% en pacientes con riesgo alto. El resultado de la predicción global de las escalas fue pobre, con un estadístico-c que osciló entre 0,54 y 0,61 entre las diferentes escalas (tabla 15), sin ser este resultado mejor estadísticamente que el obtenido de la estratificación subjetiva por parte del clínico (estadístico-c 0,55)¹⁵⁷.

Tabla 15. Poder discriminativo de escalas predictivas de hemorragia en pacientes con anticoagulación oral¹⁵⁷

Escala predictiva	Estadístico-c (IC 95%) a los 12 meses
OBRI	0,56 (0,50-0,62)
Kuijer et al.	0,54 (0,48-0,60)
Shireman et al.	0,57 (0,48-0,65)
HEMOR2HAGES	0,58 (0,50-0,67)
RIETE	0,57 (0,49-0,65)
HAS-BLED	0,57 (0,49-0,65)
ATRIA	0,61 (0,52-0,70)

Como se refirió previamente, la única escala existente hasta el momento para valorar específicamente el riesgo de sangrado al ingreso hospitalario en pacientes médicos agudos ha sido la desarrollada por los investigadores del registro IMPROVE¹²⁶.

- Escala IMPROVE de riesgo de hemorragia

El diseño de esta escala fue similar al de la diseñada para RT. Se identificaron mediante regresión logística los posibles FR hemorrágico presentes en el momento de la hospitalización y aplicaron el mismo sistema de estimación para calcular la puntuación, asignando 1 punto al factor de menor riesgo y calculando el resto de puntuaciones según la diferencia relativa de riesgo obtenida (Tabla 16). Para este subanálisis se excluyeron los pacientes en los que no se disponía de datos sobre sus antecedentes hemorrágicos, o tenían una hemorragia activa en el momento del ingreso. Se consideraron como objetivo todos los episodios de hemorragia mayor o no mayor pero clínicamente relevante.

El análisis final se efectuó sobre 9.388 pacientes con una incidencia acumulada de hemorragias a los 14 días del 3,2% (1,2% mayores y 2,1% no mayores pero clínicamente relevantes). De las 83 hemorragias mayores, 12 contribuyeron a la muerte.

El punto de corte para considerar un paciente de alto riesgo se estableció en 7 puntos, desaconsejando los autores (o aconsejando extremar las precauciones) la TP farmacológica con puntuaciones más altas. En esta cohorte el 52% de pacientes no recibieron TP y el resto recibió mayoritariamente HBPM. Aunque en general la TP se asoció con un aumento del sangrado hay que destacar que el uso de HBPM no se asoció a un aumento significativo de la incidencia de hemorragia, ni el modelo cambió de forma significativa al ajustarlo por TP. Esta escala tampoco ha sido validada hasta la fecha.

En este estudio, aproximadamente el 90% de la población total tenía una puntuación de riesgo de sangrado <7 puntos (8.476 pacientes) y el 10% (912 pacientes) puntuación ≥ 7 . Más de la mitad de todas la hemorragias mayores (54%) y más de un tercio (36%) de cualquier tipo de sangrado ocurrieron en el 10% de los pacientes que tenían una puntuación de riesgo de sangrado ≥ 7 (para el grupo de pacientes para los que

el sangrado contribuyó a la muerte, la puntuación media fue de 8,6). Sin embargo, de los pacientes con puntuación ≥ 7 , casi la mitad recibió profilaxis farmacológica¹²⁶.

Como se puede apreciar estas escalas son complejas y difíciles de recordar. Conscientes de este problema los investigadores de IMPROVE desarrollaron con los datos de su estudio una calculadora para facilitar la estimación del riesgo en cada caso (disponible en http://www.outcomes-umassmed.org/IMPROVE/risk_score/index.html). Sin embargo, los resultados que se obtienen a veces no suponen una clara ayuda en la toma de decisiones.

Tabla 16: Escala IMPROVE de riesgo de sangrado según las características al ingreso de pacientes médicos hospitalizados¹²⁶

FR	OR (95% CI)	Puntos
Úlcera gastroduodenal activa	4.15 (2.21-7.77)	4,5
Sangrado en los 3 meses previos	3.64 (2.21-5.99)	4
Plaquetas < 50.000 mm ³	3.37 (1.84-6.18)	4
Edad >85 vs < 40 años	2.96 (1.43-6.15)	3,5
Insuficiencia hepática [†]	2.18 (1.10-4.33)	2,5
Insuficiencia renal severa (CCr <30 vs >60) [‡]	2.14 (1.44-3.20)	2,5
Ingreso UCI / UCC*	2.10 (1.42-3.10)	2,5
Catéter central	1.85 (1.18-2.90)	2
Enfermedad reumática	1.78 (1.09-2.89)	2
Cáncer activo	1.78 (1.20-2.63)	2
Edad 40-84 vs < 40 años	1.72 (0.91-3.25)	1,5
Hombre vs mujer	1.48 (1.10-1.99)	1
Insuf. renal moderada (CCr 30-59 vs >60)	1.37 (0.97-1.92)	1

[†] Insuficiencia hepática definida como INR>1,5
[‡] Insuficiencia renal severa definida como CCr < 30 ml/min/m². Moderada definida como CCr 30-50

Puntuación <7: Bajo riesgo

Puntuación ≥ 7 : Alto riesgo

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

- a) Desarrollar una escala de valoración de riesgo conjunto trombótico y hemorrágico en pacientes médicos agudos hospitalizados al ingreso hospitalario.

2.2 Objetivos secundarios

- b) Identificar los posibles factores de riesgo trombóticos y hemorrágicos en los pacientes médicos hospitalizados.
- c) Establecer el grado de acuerdo entre las escalas de valoración de riesgo trombótico previamente existentes.
- d) Evaluar el grado de cumplimentación de la tromboprofilaxis y su adecuación a los protocolos de uso general establecidos en esta población de pacientes.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

El trabajo se compone de un estudio preliminar para analizar la situación sobre una muestra de pacientes médicos hospitalizados en un hospital de tercer nivel, en el que se evalúa el riesgo de ETV mediante diferentes guías, se analiza el grado de acuerdo entre ellas y calculamos la adecuación de TP en los diferentes servicios médicos. Además se calcula el RH y las complicaciones hemorrágicas en esta muestra.

Ante la hipótesis de un aumento de RT y RH que podría ser paralelo y debido a la baja prevalencia de complicaciones hemorrágicas descrita en la bibliografía, desarrollamos sobre una muestra de mayor tamaño una escala para evaluar los riesgos trombotico y hemorrágico de manera conjunta al ingreso hospitalario en pacientes médicos.

3.1 Diseño del estudio

El estudio fue dividido en dos fases:

3.1.1 Fase preliminar: Análisis de la situación y valoración del riesgo trombotico y hemorrágico en una población de pacientes médicos hospitalizados

Para conocer el riesgo de ETV y valorar el grado de cumplimentación de TP en pacientes hospitalizados en servicios médicos de nuestro medio, se realizó un estudio de corte transversal durante cinco días consecutivos (19-23) en octubre de 2009, que incluyó a todos los pacientes ingresados en ese momento en los servicios médicos del Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga. Para la valoración del riesgo se aplicaron diferentes GPC y escalas de valoración de amplia difusión: las recomendaciones de la VIII conferencia del ACCP²⁹, la guía PRETEMED 2007⁶⁶, la escala de Padua⁷² y la propuesta por los investigadores del Registro IMPROVE⁹³. Dado la diferente catalogación del riesgo que se aplica en las diferentes guías y escalas, valoramos en segundo lugar el grado de acuerdo existente entre los protocolos utilizados. Los pacientes fueron reevaluados al alta hospitalaria mediante revisión de las historias clínicas

y los informes de alta para detectar la presencia de complicaciones hemorrágicas durante ingreso.

3.1.2 Fase de desarrollo de una escala de valoración de riesgo conjunto trombotico/hemorrágico.

Una vez analizado en nuestro medio la prevalencia de riesgo tromboembólico y hemorrágico y el grado de cumplimentación de TP y para disponer de un mayor poder estadístico que permitiera desarrollar una escala predictiva que tuviera en cuenta ambos riesgos de forma conjunta, se estudió en una gran cohorte retrospectiva de pacientes hospitalizados por causas no quirúrgicas los posibles FR trombotico y hemorrágico durante el ingreso.

Para ello se utilizó una base de datos administrativa que recoge el conjunto mínimo básico de datos al alta hospitalaria en 250 hospitales del SNS. En estas bases se registran datos demográficos, fechas de ingreso y alta, diagnóstico principal (que causó ingreso) y hasta 14 diagnósticos secundarios y hasta 20 procedimientos. Todos los procedimientos y diagnósticos están codificados mediante la ICD-9 (International Classification of Diseases-9, 4ª edición)¹⁶⁴.

En esta base de datos se analizó, en los pacientes dados de alta en servicios médicos, la frecuencia de los posibles FR para el desarrollo de una ETV durante el ingreso y en los tres meses siguientes al alta y la incidencia de las hemorragias durante el ingreso hospitalario y calculamos el cociente entre el riesgo de presentar una hemorragia y el riesgo de sufrir una ETV para intentar estratificar que pacientes tenían un riesgo bajo, medio o alto y poder desarrollar una escala de riesgo.

3.2 Criterios de inclusión y exclusión

En la **fase preliminar** se incluyeron todos los pacientes ingresados en ese momento en servicios médicos del Hospital Carlos Haya de Málaga (Medicina Interna, Enfermedades Infecciosas, Oncología Médica, Digestivo, Neumología y Neurología). Los pacientes con contraindicación absoluta o relativa para anticoagulación fueron incluidos en el estudio, para evaluar si tenían RT elevado y si se estaban utilizando en ellos medidas alternativas a la profilaxis farmacológica.

Se excluyeron del estudio los servicios de Cardiología y Nefrología por las peculiaridades clínicas y la alta proporción de pacientes con tratamiento anticoagulante y/o antiagregante que interfiere en la evaluación correcta del uso de TP. Se excluyeron también los pacientes con anticoagulación crónica por cualquier motivo y los pacientes ingresados por ETV aguda. Para el cálculo del RH y de las complicaciones hemorrágicas fueron excluidos además los que presentaban hemorragia activa al ingreso.

En la **fase de desarrollo** de la escala de riesgo se incluyeron para el estudio todos los pacientes mayores de 14 años dados de alta en servicios médicos del SNS durante un año (entre el 1 de Octubre 2005 y el 30 de Septiembre de 2006) y en los que se registró como diagnóstico secundario una TVP aguda (ICD-9-CM TVP-451.x y 453.x) o una EP (ICD-9-CM 415.x). Se incluyeron también los ingresados por ETV en los 90 días posteriores al alta.

Se excluyeron del análisis los pacientes dados de alta en servicios quirúrgicos, los pacientes con ETV o una hemorragia como diagnóstico principal (pacientes que ingresaron por este motivo), aquellos que se sometieron a cirugía mayor durante ingreso por cualquier motivo, embarazadas y mujeres en postparto.

3.3 Variables y definiciones

a) En el **estudio preliminar** se recogieron las siguientes variables:

- Datos demográficos: edad, sexo, servicio médico donde ingresa, motivo de ingreso, días de ingreso.
- Datos antropométricos: peso, talla, IMC, perímetro de cintura, perímetro de cadera.
- Grado de autonomía previa del paciente: activo, movilidad reducida, cama-sillón, cama.
- Presión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD) al ingreso y en el día del corte.
- Toma de anticoagulación crónica y motivo.
- Toma de antiagregentes
- Contraindicaciones para anticoagulación²⁹:
 - se consideró como contraindicación absoluta: hemorragia activa, trombocitopenia <50000 , historia de trombocitopenia inducida por heparina, alergia a heparina, diátesis hemorrágica grave, hemorragia cerebral reciente en el último mes.
 - se consideró contraindicación relativa: aneurisma cerebral o aórtico, úlcera péptica activa, TA no controlada, insuficiencia hepática, varices esofágicas, traumatismo mayor, intervención neuroquirúrgica u ocular reciente en el último mes, riesgo de hemorragia no activa, endocarditis bacteriana, pericarditis/derrame pericárdico.
- Presencia de FR de ETV: encamamiento mayor a 4 días, inmovilidad prolongada, obesidad, tabaquismo mayor 35 cigarros/día, DM, infección por VIH, EPOC descompensada, InC grado III o IV de la NYHA, parálisis aguda o crónica de miembros inferiores, ETV previa, toma de fármacos que aumentan riesgo, CVC, EII activa, infección aguda grave, cáncer activo y

tipo de cáncer, QT, síndrome nefrótico, trombofilia conocida, vasculitis (Beçhet o Wegener), ACV agudo, IAM, mieloma en tratamiento con QT, traumatismo de miembros inferiores sin cirugía, embarazo/puerperio, presencia de varices.

- Cálculo de riesgo de ETV según recomendaciones de la VIII conferencia de la ACCP, según guía PRETEMED 2007, según escala de Padua y según escala del estudio IMPROVE.
- Tipo de TP realizada: medidas físicas, HBPM (tipo y dosis) o ambas.
- Adecuación de la TP según criterios utilizados (sobreatado, adecuado, infratado).
 - Las HBPM utilizadas fueron enoxaparina y bemiparina según criterio del médico responsable, considerando como dosis profiláctica adecuada la aconsejada para pacientes de alto RT (4.000 UI y 3.500 UI respectivamente).
 - Consideramos pacientes infratados aquellos a los que, teniendo alto riesgo, no se les estuviera administrando HBPM a dosis de alto riesgo (a excepción de aquellos con IMC inferior a 18 kg/m^2 o una insuficiencia renal avanzada, que podrían recibir dosis menores), o medidas físicas en caso de contraindicación para el uso de anticoagulantes.
 - Consideramos pacientes sobreatados aquellos a los que, teniendo bajo riesgo, se les estuviera administrando una medida superior que la que les corresponde (HBPM a dosis de alto riesgo), o dosis de HBPM superiores a las establecidas salvo que tuvieran un IMC mayor de 35 kg/m^2 . Tipo de TP realizada: medidas físicas, HBPM o ambas.
- Grado de concordancia o acuerdo entre las cuatro guías utilizadas para cálculo de RT.
 - Como tanto los criterios de ACCP, escala de Padua y escala IMPROVE dividen los pacientes en 2 categorías (bajo y alto riesgo), al compararlo

con el riesgo según la guía PRETEMED que divide los pacientes en 3 categorías (bajo, moderado y alto riesgo), agrupamos el riesgo PRETEMED en primer lugar en bajo-moderado y alto y posteriormente en bajo y moderado-alto y lo comparamos frente al riesgo bajo y alto según criterios ACCP, escala de Padua y escala IMPROVE.

- Cálculo de riesgo de complicaciones hemorrágicas mediante escala propuesta en estudio IMPROVE.
 - Complicaciones hemorrágicas asociadas y no asociadas al uso de HBPM.
- b) En la **fase de desarrollo** de la escala se analizaron FR para ETV y hemorragia.

Los códigos ICD-9-CM para los FR de ETV y las complicaciones hemorrágicas aparecen en el apéndice 1¹⁶⁴.

En este registro se define el diagnóstico principal como "el proceso que, tras el estudio pertinente y al alta hospitalaria, se considera el responsable del ingreso del paciente en el hospital". Se consideran diagnósticos secundarios a "los procesos patológicos que no son el principal y que coexisten con el mismo en el momento del ingreso, o que se desarrollan a lo largo de la estancia hospitalaria, o que influyen en la duración de la misma o en el tratamiento administrado".

Se considera un episodio a cada ingreso hospitalario incluidos los traslados entre distintos servicios y unidades del mismo hospital. Los traslados entre distintos hospitales se consideraron episodios diferentes. Las estancias muy cortas resueltas en los servicios de urgencias y que no requieren hospitalización no se consideran como un episodio y no están registradas. Las asistencias en dispositivos de día no se incluyen en esta base de datos.

Diseño de la escala de riesgo

Diseñamos una escala para calcular el riesgo mediante la cual asignamos puntos para cada FR de acuerdo con la ratio entre la OR para hemorragia y la OR para ETV.

Cuando la puntuación final sea positiva se trata de un factor de mayor RH y cuando es negativa de un factor de mayor RT. Cuando es cero es un factor con riesgo similar hemorrágico y trombótico.

Los puntos se asignaron de la siguiente forma:

- Cuando la ratio era de 1 (igual RT y RH): no se asignaban puntos.
- Cuando la ratio entre OR para hemorragia y OR para ETV era mayor de 1 (mayor RH que RT): añadimos tantos decimales como decimales que exceden de uno, redondeando al entero más cercano. Por ejemplo, cuando la ratio es 1,68, asignamos +0,7 puntos.
- Cuando la ratio entre OR para hemorragia y OR para ETV era menor de 1 (mayor RT que RH): utilizábamos la ratio entre la OR para ETV y la OR para hemorragia (valor inverso) para extraer decimales desde uno, y se asignan los puntos en negativo. Por ejemplo, cuando la ratio es 0,77, calculamos la inversa (ratio entre OR para ETV y OR para hemorragia) que es 1,3 por lo tanto asignamos -0.3 puntos.

La puntuación de riesgo individualizada para cada paciente era obtenida añadiendo los puntos para cada FR presente.

Finalmente, seleccionamos los mejores puntos de corte dividiendo en 3 categorías:

- pacientes con riesgo similar de hemorragia y ETV
- pacientes con riesgo doble de hemorragia frente a ETV
- pacientes con riesgo doble de ETV frente a hemorragia

3.4 Análisis estadístico

Se realizó un análisis univariante de las variables cualitativas (medidas de frecuencia y porcentaje) y variables cuantitativas (medidas de tendencia central y dispersión).

Para comparar las variables continuas se utilizó el análisis con T de Student. Las variables categóricas fueron comparadas con Chi cuadrado y el test de Fisher. Se consideran diferencias significativas cuando la $p < 0,05$.

La valoración del grado de acuerdo de las guías usadas para el cálculo del RT se realizó mediante el índice kappa (índice de concordancia). Se considera que el grado de acuerdo es bueno si el índice obtenido es superior a 0,6 y muy bueno si es superior a 0,8.

Para calcular las OR ajustadas para hemorragia o ETV se utilizó un análisis de regresión logística. Las variables a introducir en el modelo como FR fueron seleccionadas si el nivel de significación en el análisis univariante fue $p < 0,05$ o con $p < 0,10$ si presentaba una asociación bien conocida o recogida en la literatura.

La tasa de letalidad atribuida a ETV o a hemorragias fue definida como el número de pacientes fallecidos en relación con el número de casos diagnosticados de estas entidades.

Se realizaron intervalos de confianza para los valores de adecuación de TP, para el índice kappa y para las OR.

Para el manejo estadístico de los datos se utilizaron el programa SPSS (versión 15.0, SPSS Inc. Chicago, Illinois. USA) y Epi-Info (versión 3.3.2, Centres for Diseases Control and Prevention, Atlanta, Georgia. USA).

Apéndice 1: Códigos para cada diagnóstico (ICD-9-CM)¹⁶⁴

Diagnóstico:	Códigos ICD-9-CM
Insuficiencia cardiaca aguda	398.91 o 402.x o 404.x o 428.x como diagnóstico principal
Insuficiencia respiratoria aguda	491.x hasta 496.x o 518.81 hasta 518.84 como diagnóstico principal
Anemia	280.x hasta 285.x
Hemorragia, cerebral	430 o 431 o 432.x
Hemorragia, gastrointestinal	578.x o 456.0 o 456.20 o 531.4 o 532.0 o 532.4 o 533.0 o 533.40 o 534.0 o 534.4 o 535.01 o 535.11 o 531.31 o 535.61 o 537.83 o 535.84 o 562.12 o 532.13 o 569.85
Hemorragia, otras	459.0 o 596.7 o 599.7 o 786.3 o 372.72 o 374.81 o 626.6
Insuficiencia cardiaca crónica	398.91 o 402.x o 404.x o 428.x como diagnóstico secundario
Enfermedad pulmonar crónica	491.x hasta 496.x como diagnóstico secundario
Coagulopatías y trombopenia	286.x o 287.x
Diabetes	250.x
Hipertensión	401.x o 405.x
Infección (cualquiera)	001.x hasta 134.x
EII	555.x o 556.x
Cardiopatía isquémica	410.x hasta 415.x
Ictus isquémico	433.x hasta 436.x
Enfermedad hepática	570.x o 571.x o 572.x
Obesidad	278.0
Insuficiencia renal	584.x o 585.x o 586.x o 587.x
Enfermedad tracto gastrointestinal	530.x hasta 535.x
Cáncer (cualquiera)	140.x hasta 208.x
Cáncer mama	174.x
Cáncer SNC	191.x o 192.x
Cáncer colorectal	153.x o 154.x
Cáncer esofago-gástrico	150.x o 151.x
Cáncer genital femenino	179.x hasta 184.x
Cáncer hematológico	204.x hasta 208.x
Inmunoproliferativo	203.x
Cáncer hígado o vesícula biliar	155.x o 156.x
Cáncer pulmón	162.x
Cáncer linfático	200.x hasta 202.x
Cáncer pancreático	157.x
Cáncer prostático	185.x

4. RESULTADOS

4.1 Estudio preliminar

En el estudio preliminar, se recogieron un total de 149 pacientes ingresados en los servicios médicos. La distribución por servicios se muestra en el gráfico 2.

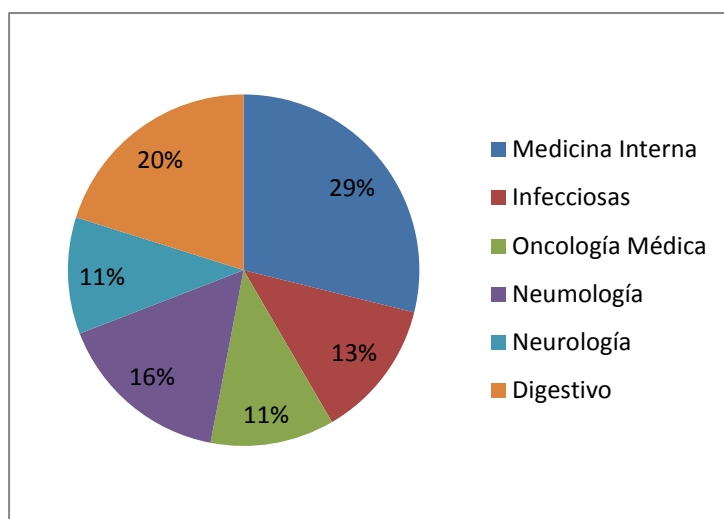


Gráfico 2. Distribución de la muestra por servicios médicos (N:149)

Se excluyeron 4 pacientes (2,7%) por estar ingresados por ETV y 17 pacientes (11,4%) por estar en tratamiento con anticoagulación crónica por diversas causas (4,7% por FA crónica, 4% por TVP previa, 1,3% por prótesis valvular metálica, 0,7% por trombofilia y 0,7% por hipertensión pulmonar).

Por lo tanto, el **análisis definitivo** se realizó con 128 pacientes.

60,2% (77) eran varones y 39,8% (51) mujeres. La edad media de la muestra fue de $59,02 \pm 19,72$ años, siendo en varones de $60,21 \pm 18,85$ años y en mujeres de $57,2 \pm 21,04$ años ($p=0,20$).

La media de estancia hospitalaria el día del corte fue de $12,32 \pm 14,53$ días.

La TAS media al ingreso fue de $126,5 \pm 22,9$ y la TAD de $71,8 \pm 12,2$ y en el día del corte la TAS media de $121,3 \pm 21,8$ y la TAD de $70,8 \pm 11,9$.

El 17,2% de los pacientes (22) tomaban antiagregantes.

Las características de la población a estudio se resumen en la tabla 17.

Tabla 17: Características de la población y factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa

Características	N (%)
Sexo (varón)	77 (60,2%)
Edad media X(DE) (años)	59,02(19,7)
Peso medio X(DE) (kg)	73,8 (16,3)
IMC X(DE)(kg/m ²)	26,2 (5,4)
Movilidad:	
Normal	80 (62,5%)
Reducida	20 (15,6%)
Cama-sillón	19 (14,8%)
Cama	9 (7%)
Motivo de Ingreso	
Infección aguda	47 (37%)
Cáncer	16 (12%)
Enfermedad digestiva	16 (12%)
Enfermedad pulmonar	11 (9%)
Enfermedad neurológica	10 (8%)
Enfermedad hepatobiliar	10 (8%)
Enfermedad cerebrovascular	5 (4%)
Enfermedad cardiovascular	4 (3%)
Otros	9 (6%)
FR:	
Edad >60 años	71 (55,5%)
Hospitalización encamado > 4 días	71 (55,5%)
Infección aguda	58 (45,3%)
IMC >28 kg/m ²	43 (33,6%)
Fármacos	42 (32,8%)
CVC	34 (26,4%)
DM tipo 2	32 (25%)
Cáncer activo	30 (23,4%)
Tabaco> 35 cigarros/día	17 (13,3%)
QT actual	14 (11%)
Parálisis de miembros inferiores	10 (7,8%)
EPOC descompensado	9 (7%)
InC III-IV	9 (7%)
VIH	6 (4,7%)
ACV agudo	6 (4,7%)
EII activa	6 (4,7%)
IAM	4 (3,1%)
TVP previa	2 (1,6%)
TV superficial previa	2 (1,6%)
Vasculitis	1 (0,8%)
Traumatismo miembros inferiores sin cirugía	1 (0,8%)

4.1.1 Factores de riesgo de la enfermedad tromboembólica venosa

La relación completa de FR para la ETV se muestra en la segunda parte de la tabla 17.

Dentro de las medidas antropométricas nos encontramos una media de peso en kilogramos de $73,8 \pm 16,35$ y media de altura en centímetros de $166,29 \pm 18,56$. El IMC medio de la muestra fue $26,17 \pm 5,36 \text{ kg/m}^2$ existiendo un 41% de pacientes con normopeso, 33% con sobrepeso, 24% con obesidad y 2% con obesidad mórbida. El IMC $>28 \text{ kg/m}^2$, que es lo que considera PRETEMED como FR, se encontró en 33,6%.

Presentaban parálisis de miembros inferiores 10 pacientes (7,8%) de los cuales 6 tenían hemiparesia aguda (4,7%), 3 paraparesia aguda (2,3%) y 1 crónica (0,8%).

La prevalencia de cáncer fue 23,4% (30 pacientes) y fueron metastásicos en 19 pacientes (14,8%). Las localizaciones principales fueron: pulmón (20%), estómago-esófago (13%), colorectal (13%), cabeza y cuello (10%), linfoma (7%), renal (7%), hepatobiliar (7%), cerebral (3%), próstata (3%) y el resto (17%) en otras localizaciones. Se encontraban en tratamiento QT en el momento del corte 14 pacientes (10,9%).

20 pacientes (15,6%) estaban diagnosticados de EPOC y de estos se encontraban en situación de descompensación aguda 9 pacientes (7%).

Padecían InC crónica 17 pacientes (13,3%) y en el momento del corte 4 pacientes (3,1%) presentaban InC grado III y 5 pacientes (3,9%) InC grado IV.

Con respecto a los fármacos que aumentan el riesgo de ETV, un 20,3% tomaban antidepresivos (26), un 11,7% antipsicóticos (15) y un 0,8% anticonceptivos (1). No encontramos ningún paciente que tomara inhibidores de la aromatasa, tamoxifeno/raloxifeno o terapia hormonal sustitutiva.

Sólo se encontró en la muestra 1 paciente con vasculitis asociada a crioglobulinemia, 1 paciente con traumatismo de miembros inferiores sin cirugía y 1 paciente en puerperio ingresada por una corioamnionitis. Otros FR como el

síndrome nefrótico, la trombofilia o el mieloma con QT no se encontraron en ninguno de nuestros pacientes.

Con respecto a la presentación de más de un FR para ETV:

- Según los criterios de ACCP el 32% de los pacientes presentaban un solo FR, el 31,3% dos factores, el 14,1% tres factores y el 3,1% cuatro factores.
- Según los criterios de PRETEMED considerando los FR con más peso (procesos precipitantes y procesos asociados con peso mayor o igual a 2), el 29,7% de los pacientes presentaban un solo FR, el 28,1% dos factores, el 16,4% tres factores y el 7% cuatro o más factores.

4.1.2 Contraindicaciones para la anticoagulación

Tenían contraindicación absoluta 12 pacientes (9,4%), 5,5% (7) por hemorragia activa y 3,9% (5) por trombocitopenia <50000 . Tenían contraindicación relativa 17 pacientes (13,3%). Las principales contraindicaciones relativas observadas fueron 4,7% por insuficiencia hepática, 1,6% por varices esofágicas, 1,6% por úlcera péptica activa y 1,6% por hipertensión no controlada.

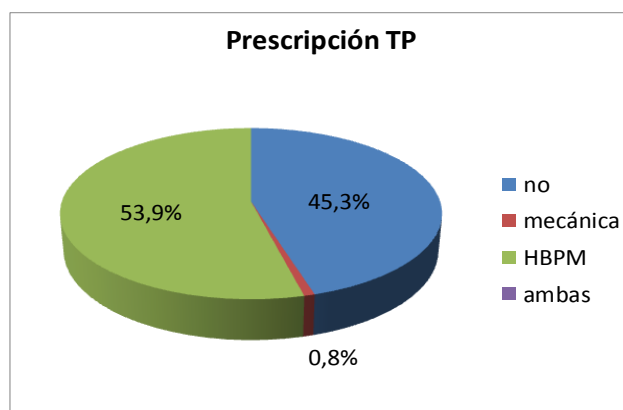
De los pacientes con contraindicación absoluta (12), 2 (16,7%) estaban siendo tratados con HBPM por tener riesgo alto de ETV, en vez de uso de medidas mecánicas y 10 (83,3%) no tenían ningún tipo de profilaxis. De estos 10 pacientes sin TP, 4 tenían alto riesgo de ETV según las guías ACCP y PRETEMED pero no estaban recibiendo medidas alternativas a la anticoagulación farmacológica.

4.1.3 Prescripción de tromboprofilaxis

La prescripción de TP (gráfico 3) se realizó con HBPM en 69 pacientes (54%), siendo los fármacos elegidos enoxaparina en el 47,7% de los pacientes (61) y bemiparina en el 6,3% de los pacientes (8), con una dosis media de $4282,6 \pm 1037,8$ UI (rango:2000-6000). Encontramos dosis inferiores a 3500-4000 UI en 6 pacientes (4,7%) y dosis superiores a 3500-4000 UI en 16 pacientes (12,5%).

Se realizó TP con medidas mecánicas en un solo paciente con contraindicación relativa por úlcera péptica activa. No se realizó tratamiento combinado con HBPM y medidas mecánicas en ningún paciente de nuestra serie.

Gráfico 3. Prescripción de tromboprofilaxis



4.1.4 Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa y adecuación de la tromboprofilaxis

- a) El cálculo del riesgo de ETV **según los criterios de la ACCP** se muestra en la tabla 18. Las adecuaciones de la TP en la muestra global y en el subgrupo de pacientes con alto riesgo de ETV se muestran en las tablas 19 y 20.

Tabla 18. Cálculo del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa según criterios de ACCP

Riesgo ACCP	Nº Pacientes	Frecuencia
Bajo	64	50%
Alto	64	50%

Tabla 19. Adecuación de la tromboprofilaxis al riesgo calculado según ACCP

Adecuación ACCP	Frecuencia	IC 95%
Infratratado	10,9%	6,36%-17,26%
Adecuado	74,2%	66,12%-81,23%
Sobrertratado	14,8%	9,45%-21,81%

Tabla 20. Adecuación de tromboprofilaxis en pacientes de alto riesgo según ACCP

Adecuación Riesgo	Infratratado	Adecuada
Riesgo alto	21,9% (IC 95%: 13,03-33,2)	78,1% (IC 95%: 66,8-86,9)

- b) El cálculo del riesgo de ETV **según la guía PRETEMED** se muestra en la tabla 21. Las adecuaciones de la TP en la muestra global y en el subgrupo de pacientes de alto riesgo de ETV se muestran en las tablas 22 y 23.

Tabla 21. Cálculo del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa según guía PRETEMED 2007

Riesgo PRETEMED	Nº Pacientes	Frecuencia
1-3	44	34,4%
4	8	6,3%
>4	76	59,4%

Tabla 22. Adecuación de tromboprofilaxis al riesgo calculado por PRETEMED

Adecuación PRETEMED	Frecuencia	IC 95%
Infratratado	18,8%	12,69%-26,21 %
Adecuado	72,7%	64,45%-79,85%
Sobrettratado	8,6%	4,60%-14,44%

Tabla 23. Adecuación de tromboprofilaxis en pacientes de moderado-alto riesgo según PRETEMED

Adecuación Riesgo	Infratratado	Adecuada
Riesgo moderado-alto	28,6% (IC 95%: 19,7-38,9)	71,4% (IC 95%: 61,09-80,31)

- c) El cálculo de riesgo de ETV **según la escala de Padua** se muestra en la tabla 24. La adecuaciones de la TP en la muestra global y en el subgrupo con alto riesgo de ETV se muestran en las tablas 25 y 26.

Tabla 24. Cálculo del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa según escala de Padua

Riesgo PADUA	Nº Pacientes	Frecuencia
Bajo	51	39,8%
Alto	77	60,2%

Tabla 25. Adecuación de tromboprofilaxis al riesgo calculado por escala de Padua

Adecuación PADUA	Frecuencia	IC 95%
Infratratado	15,6%	10,09%-22,7 %
Adecuado	74,2%	66,12%-81,23%
Sobrettratado	10,2%	5,76%-16,33%

Tabla 26. Adecuación de tromboprofilaxis en pacientes de alto riesgo según escala Padua

Adecuación Riesgo	Infratratado	Adecuada
Riesgo alto	25,97% (IC 95%: 17,12-36,61)	74,03% (IC 95%:63,39-82,88)

- d) El cálculo de riesgo de ETV mediante la **escala propuesta en registro IMPROVE** se muestra en la tabla 27. Las adecuaciones de la TP en la muestra global y en el subgrupo de pacientes con alto riesgo de ETV se muestran en las tablas 28 y 29.

Tabla 27. Cálculo de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa según escala IMPROVE

Riesgo IMPROVE	Nº Pacientes	Frecuencia
Bajo	60	46,9%
Alto	68	53,1%

Tabla 28. Adecuación de trombopprofilaxis al riesgo calculado por escala IMPROVE

Adecuación IMPROVE	Frecuencia	IC 95%
Infratratado	13,3%	8,19%-20,01 %
Adecuado	72,7%	64,45%-79,85%
Sobretreatado	14,1%	8,82%-20,91%

Tabla 29. Adecuación de trombopprofilaxis en pacientes de alto riesgo según IMPROVE

Adecuación Riesgo	Infratratado	Adecuada
Riesgo alto	25% (IC 95%: 15,8-36,28)	75% (IC 95%:63,72-84,2)

4.1.5 Adecuación de la tromboprofilaxis por subgrupos de riesgo

Utilizando los criterios de ACCP y la guía PRETEMED, realizamos además el análisis de adecuación de TP tanto en el grupo global (128) como en los grupos de riesgo más importantes siendo estos: cáncer activo (30), infección aguda grave (58), EPOC descompensado/InC grado III-IV (18) y en el resto de pacientes que no presentaban ninguno de estos factores (56). Los resultados de adecuación de TP por subgrupos de riesgo se muestran en la tabla 30.

Tabla 30. Adecuación de tromboprofilaxis en grupo global y subgrupos de riesgo

	Global (N=128) % (IC 95%)	Cáncer (N=30) % (IC 95%)	Infección aguda (N=58) % (IC 95%)	EPOC/InC des (N=18) % (IC 95%)	Otros (N=46) % (IC 95%)
Riesgo PRETEMED					
Bajo (1-3)	34,4	6,7	17,2	0	69,6
Medio (4)	6,3	10	1,7	0	8,7
Alto (>4)	59,4	83,3	81	100	21,7
Adecuación PRETEMED					
Infratratado	18,8 (12,7-26,2)	30 (15,7-47,9)	22,4 (13-34,4)	22,2 (7,5-45,3)	6,5 (1,7-16,7)
Adecuado	72,7 (64,4-79,8)	63,3 (45,2-78,9)	74,1 (61,8- 84,1)	77,7 (54,7-92,5)	76,1 (62,2-86,7)
Sobretornado	8,6 (4,6-14,4)	6,7 (1,1-20,3)	3,4 (0,6-10,9)	0	17,4 (8,4-30,4)
Riesgo ACCP					
Bajo	50	26	31	0	82,6
Alto	50	73,3	69	100	17,4
Adecuación ACCP					
Infratratado	10,9 (6,3-17,3)	16,6 (6,4-33,1)	15,5 (7,8-26,6)	22,2 (7,5-45,3)	2,2 (0,1-10,3)
Adecuado	74,2 (66,1-81,2)	73,3 (55,6-86,8)	74,1 (64,8-84,1)	77,7 (54,7-92,5)	76,1 (62,2-86,7)
Sobretornado	14,8 (9,4-21,8)	10 (2,6-24,5)	10,3 (4,3-20,3)	0	21,7 (11,6-35,3)

En resumen, según la guía PRETEMED en los pacientes con cáncer activo la adecuación fue menor (63,3%), no siendo estadísticamente significativa esta diferencia ($p=0,09$). Los resultados en los otros grupos de riesgo fueron similares al grupo global. Según los criterios de ACCP, no se encontraron diferencias importantes por subgrupos de riesgo.

4.1.6 Grado de acuerdo entre las guías de riesgo trombótico

a) Concordancia entre ACCP y PRETEMED

Cuando se comparó el número de pacientes con riesgo calculado según PRETEMED bajo o moderado-alto agrupado frente a riesgo ACCP bajo o alto el índice de concordancia kappa fue 0,68 (IC 95%: 0,56-0,81) (tabla 31).

Al comparar el riesgo según PRETEMED agrupando bajo-moderado agrupado o alto frente a riesgo ACCP bajo o alto el índice de concordancia kappa fue 0,81 (IC 95%: 0,71-0,91) (tabla 32).

Tabla 31. Índice de concordancia entre PRETEMED bajo/moderado-alto y ACCP bajo/alto

	R bajo PRETEMED	R mod-alto PRETEMED	Total
R bajo ACCP	44	20	64
R alto ACCP	0	64	64
Total	44	84	128

Índice kappa: 0,68 (IC 95%: 0,56-0,81)

Tabla 32. Índice de concordancia entre PRETEMED bajo-moderado/alto y ACCP bajo/alto

	R bajo-mod PRETEMED	R alto PRETEMED	Total
R bajo ACCP	52	12	64
R alto ACCP	0	64	64
Total	52	76	128

Índice kappa: 0,81 (IC 95%: 0,71-0,91)

b) Concordancia entre ACCP y Padua

El índice de concordancia comparando riesgo bajo y alto con ACCP frente a riesgo bajo y alto con Padua fue de 0,70 (tabla 33).

Tabla 33. Índice de concordancia entre ACCP bajo/alto y Padua bajo/alto

	R bajo PADUA	R alto PADUA	Total
R bajo ACCP	48	16	64
R alto ACCP	3	61	64
Total	51	77	128

Índice kappa: 0,70 (IC 95%: 0,58-0,83)

c) Concordancia entre Padua y PRETEMED

Cuando se comparó el número de pacientes con riesgo calculado según PRETEMED bajo o moderado-alto agrupado frente a riesgo Padua bajo o alto el índice de concordancia kappa fue 0,75 (tabla 34).

Al comparar el riesgo según PRETEMED agrupando bajo-moderado agrupado o alto frente a riesgo Padua bajo o alto el índice de concordancia kappa fue 0,76 (tabla 35).

Tabla 34. Índice de concordancia entre PRETEMED bajo/moderado-alto y Padua bajo/alto

	R bajo PRETEMED	R mod-alto PRETEMED	Total
R bajo PADUA	40	11	51
R alto PADUA	4	73	77
Total	44	84	128

Índice kappa: 0,75 (IC 95%:0,63-0,87)

Tabla 35. Índice de concordancia entre PRETEMED bajo-moderado/alto y Padua bajo/alto

	R bajo-mod PRETEMED	R alto PRETEMED	Total
R bajo PADUA	44	7	51
R alto PADUA	8	69	77
Total	52	76	128

Índice kappa: 0,76 (IC 95%: 0,64-0,87)

d) Concordancia entre IMPROVE y ACCP

El índice de concordancia kappa comparando riesgo bajo y alto mediante IMPROVE frente a riesgo bajo y alto mediante ACCP fue de 0,53 (tabla 36).

Tabla 36. Índice de concordancia entre IMPROVE bajo/alto y ACCP bajo/alto

	R bajo IMPROVE	R alto IMPROVE	Total
R bajo ACCP	47	17	64
R alto ACCP	13	51	64
Total	60	68	128

Índice kappa: 0,53 (IC95%: 0,38-0,68)

e) Concordancia entre IMPROVE y Padua

El índice de concordancia kappa comparando riesgo bajo y alto mediante IMPROVE frente a riesgo bajo y alto mediante escala Padua fue de 0,60 (tabla 37).

Tabla 37. Índice de concordancia entre IMPROVE bajo/alto y Padua bajo/alto

	R bajo IMPROVE	R alto IMPROVE	Total
R bajo PADUA	43	8	51
R alto PADUA	17	60	77
Total	60	68	128

Índice kappa: 0,60 (IC 95%: 0,47-0,74)

f) Concordancia entre IMPROVE y PRETEMED

Cuando se comparó el número de pacientes con riesgo calculado según PRETEMED bajo o moderado-alto agrupado frente a riesgo IMPROVE bajo o alto el índice de concordancia kappa fue 0,59 (tabla 38).

Al comparar el riesgo según PRETEMED agrupando bajo-moderado o alto frente a riesgo IMPROVE bajo o alto el índice de concordancia kappa fue 0,56 (tabla 39).

Tabla 38. Índice de concordancia entre PRETEMED bajo/moderado-alto y IMPROVE bajo/alto

	R bajo IMPROVE	R alto IMPROVE	Total
R bajo PRETEMED	39	5	44
R mod-alto PRETEMED	21	63	84
Total	60	68	128

Índice kappa: 0,59 (IC 95%: 0,44-0,73)

Tabla 39. Índice de concordancia entre PRETEMED bajo-moderado/alto y IMPROVE bajo/alto

	R bajo IMPROVE	R alto IMPROVE	Total
R bajo-mod PRETEMED	42	10	52
R alto PRETEMED	18	58	76
Total	60	68	128

Índice kappa: 0,56 (IC 95%: 0,41-0,70)

En la tabla 40 se resumen los diferentes grados de acuerdo obtenidos.

Tabla 40. Resumen de los grados de acuerdo entre guías

	ACCP	PRETEMED bajo-mod/alto	PRETEMED bajo/mod-alto	PADUA
PRETEMED bajo-mod/alto	0,81			
PRETEMED bajo/mod-alto	0,68			
PADUA	0,70	0,76	0,75	
IMPROVE	0,53	0,56	0,59	0,6

4.1.7 Riego hemorrágico y complicaciones hemorrágicas durante la hospitalización

El cálculo del RH al ingreso se realizó tras excluir también los pacientes con hemorragia activa al ingreso (7 pacientes, 4,69%), por lo que el análisis se realizó sobre 121 pacientes en esta parte del estudio.

Según la escala de RH propuesta por estudio IMPROVE, 97 pacientes (80,2%) tenían riesgo bajo y 24 (19,8%) riesgo alto (grafico 4).

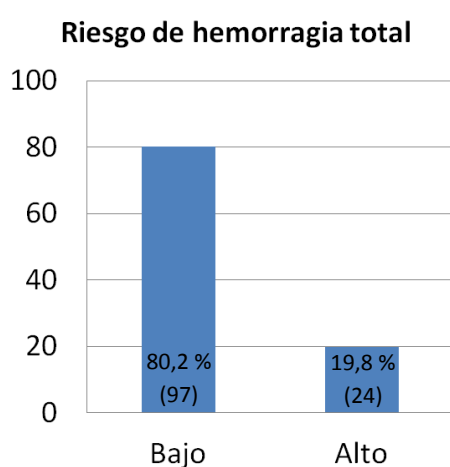


Gráfico 4. Riesgo de hemorragia total

Aparecieron complicaciones hemorrágicas durante ingreso en 11 pacientes (9,1%), de los que estaban en tratamiento con HBPM profiláctica 10 pacientes (90%).

Si comparamos el RH con el número de complicaciones hemorrágicas que aparecieron durante ingreso nos encontramos los datos que se muestran en el gráfico 5.

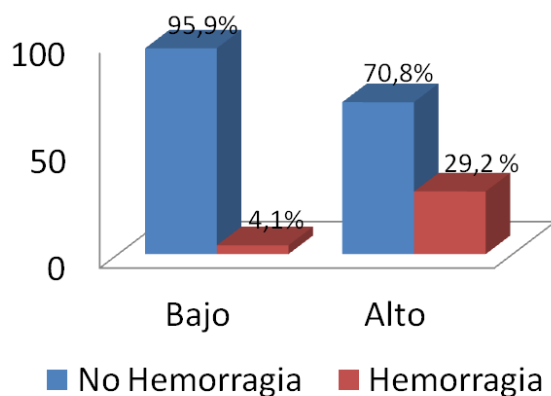


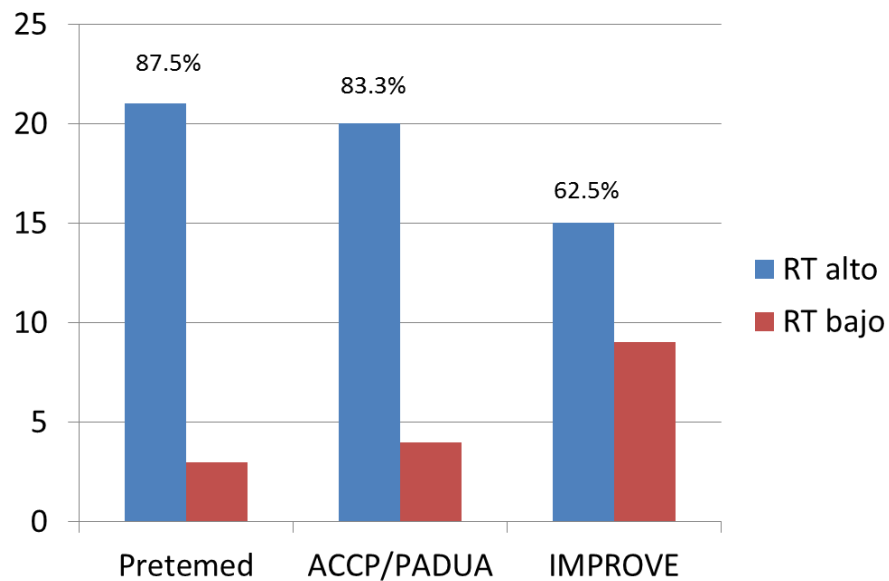
Gráfico 5. Relación riesgo hemorrágico/complicaciones hemorrágicas

Por lo tanto, observamos que aparecieron complicaciones hemorrágicas en 7 pacientes (29,2%) de los que tenían alto RH. De los pacientes con RH bajo, 4 (4,1%) tuvieron complicación hemorrágica.

Analizamos también el RT en estos pacientes con RH alto. De los pacientes con RH alto (24), presentaron además RT alto (gráfico 6):

- 21 pacientes (87,5%) según PRETEMED agrupado de las dos formas
- 20 pacientes (83,3%) según ACCP y PADUA
- 15 pacientes (62,5%) según IMPROVE

Gráfico 6. Riesgo trombótico según diferentes guías en pacientes con riesgo hemorrágico alto (N:24)

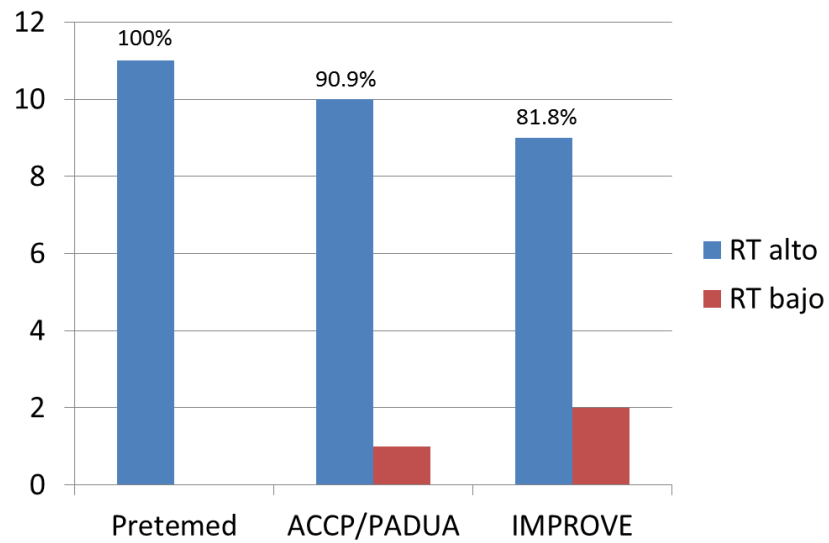


De los pacientes que presentaron complicaciones hemorrágicas (11), presentaban RT alto (gráfico 7):

- 11 pacientes (100%) según PRETEMED
- 10 pacientes (90,9%) según PADUA
- 9 pacientes (81,8%) según ACCP e IMPROVE

Finalmente observamos que, de los pacientes con RH alto que tuvieron complicación hemorrágica (7 pacientes), 6 estaban con tratamiento profiláctico con HBPM (85,7%) por presentar además RT elevado.

Gráfico 7. Riesgo trombótico según diferentes guías en pacientes que presentaron complicaciones hemorrágicas (N:11)



Por último, utilizando la escala de RT de IMPROVE, comparamos en los 24 pacientes con RH elevado (>7), la puntuación obtenida por cada uno de ellos en la escala de RT (0-4), observándose, como comentamos previamente, que el 62,5% de los pacientes tenían además RT elevado (puntuación ≥ 2) y, que además en puntuaciones de RH más elevadas (>9) todos tenían RT elevado.

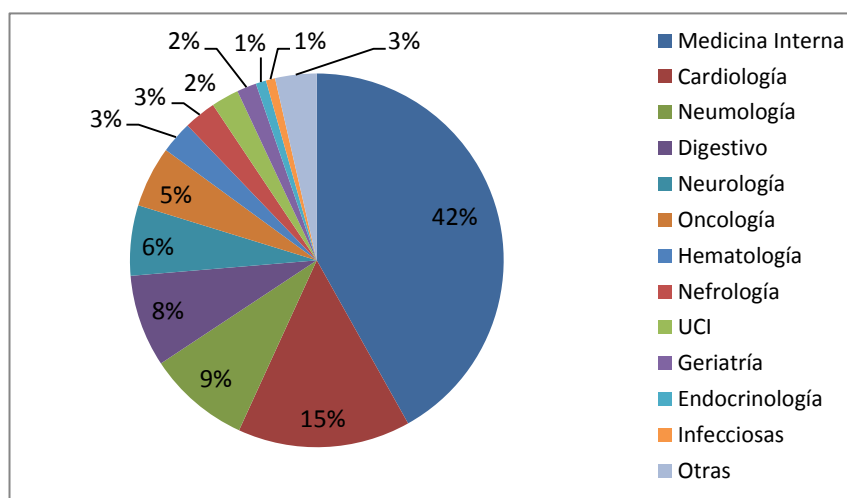
4.2 Fase de desarrollo de la escala de valoración de riesgo conjunto

Debido al aumento paralelo del RT y RH observado en el estudio preliminar, decidimos diseñar una escala que valore de forma balanceada el RT y RH de los pacientes médicos hospitalizados al ingreso.

Desde Octubre de 2005 a Septiembre de 2006, 1.148.301 pacientes fueron dados de alta en los Hospitales del SNS. El 57% eran varones y el 43% mujeres, con edades comprendidas en un rango entre 15 y 99 años, siendo la media 67 años.

La distribución por servicios desde los que fueron dados de alta se muestra en gráfico 8.

Gráfico 8. Distribución por servicios al alta (N: 1.148.301)



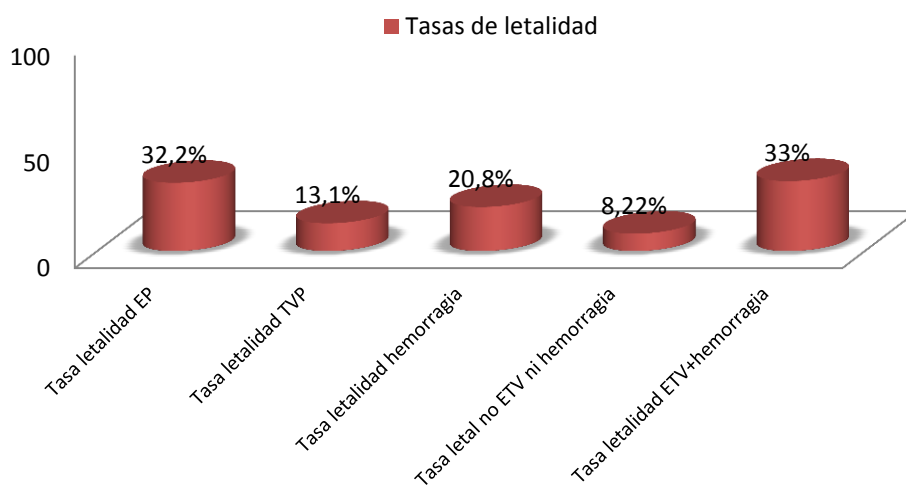
Con respecto a la aparición de complicaciones hemorrágicas y tromboembólicas durante ingreso: el 3,10% (35567 pacientes) presentaron complicaciones hemorrágicas, el 0,41% (4759 pacientes) desarrollaron EP sintomática y el 0,79% (9089 pacientes) desarrollaron TVP sintomática.

La ratio entre la incidencia de complicación hemorrágica y complicación tromboembólica fue 2,58, indicando una incidencia mayor de complicaciones hemorrágicas.

El 8,64% (99163) de los pacientes fallecieron. Las tasas de letalidad se representan en gráfico 9.

- La tasa de letalidad asociada a hemorragia fue 20,8% (7405).
- La tasa de letalidad asociada a EP fue 32,2% (1532).
- La tasa de letalidad asociada a TVP fue 13,1% (1194).
- La tasa de letalidad para aquellos que no tenían hemorragia ni ETV fue 8,22% (90362).
- 798 pacientes tuvieron ETV y hemorragia y su tasa de letalidad asociada ascendió a 33%.

Gráfico 9. Tasas de letalidad asociadas a enfermedad tromboembólica y hemorragia



4.2.1 Análisis univariante

En la tabla 41 se muestran los datos asociados al análisis univariante:

- La incidencia de *complicaciones hemorrágicas* fue *mayor* en:

pacientes >70 años, varones, enfermedad respiratoria crónica, InC crónica, cáncer, infección, enfermedad tracto gastrointestinal superior, enfermedad hepática, trastornos de coagulación y/o trombocitopenia, insuficiencia renal y anemia.

- Por el contrario, las *complicaciones hemorrágicas* aparecieron con *menor* frecuencia en:

pacientes con obesidad, DM, hipertensión, enfermedad coronaria, ictus isquémico, EII, insuficiencia respiratoria aguda y InC aguda.

- Observamos que la incidencia de *ETV* fue *más* frecuente en:

pacientes con edad >70 años, mujeres, InC crónica, cáncer, infección, enfermedad de tracto gastrointestinal alto, trastornos de coagulación y/o trombocitopenia, insuficiencia renal, anemia e InC aguda.

- Por el contrario, la incidencia de *ETV* fue *menos* frecuente en:

pacientes con DM, hipertensión, enfermedad coronaria, ACV isquémico y enfermedad hepática.

Tabla 41. Análisis univariante para tromboembolismo venoso, hemorragia y muerte.

	ETV	No ETV	Hemorragia	No hemorrag	Muerte	No muerte
N pacientes	13748	113453	35567	1112734	99163	1049138
Características clínicas						
Edad	69±16 [‡]	66±17	68±16 [‡]	66±17	74±14 [‡]	66±17
Sexo (varones)	7103	646388 (57%)	22887 (64%) [‡]	630604 (57%)	56939 (57%) [†]	596552 (57%)
Días hospitalizado X(DE)	19±20 [‡]	9,5±12	15±19 [‡]	9±12	13±19 [‡]	9±11
Condiciones médicas						
Obesidad	716 (5,2%)	58059 (5,1%)	1210 (3,4%) [‡]	57565 (5,2%)	2578 (2,6%) [‡]	56197 (5,4%)
EPOC	874 (6,4%)	69292 (6,1%)	2382 (6,7%) [‡]	67784 (6,1%)	7385 (7,4%) [‡]	62781 (6%)
IC crónica	1597	122757 (11%)	4206 (12%) [‡]	120148 (11%)	15498 (16%) [‡]	108856 (10%)
DM	2623	256340 (23%)	7333 (21%) [‡]	251630 (23%)	22011 (22%) [†]	22011 (22%)
Hipertensión	4237	379155 (33%)	10532 (30%) [‡]	372860 (33%)	28758 (29%) [‡]	354634 (34%)
Enfermedad coronaria	1727	223727 (20%)	6433 (18%) [‡]	219021 (20%)	16931 (17%) [‡]	208523 (20%)
Ictus isquémico	892 (6,5%) [‡]	84666 (7,5%)	2282 (6,4%) [‡]	83276 (7,5%)	9424 (9,5%) [‡]	76134 (7,3%)
Cáncer	4496	183033 (16%)	8196 (23%) [‡]	179333 (16%)	36141 (36%) [‡]	151388 (14%)
Infección	2860	148642 (13%)	6987 (20%) [‡]	144515 (13%)	18308 (18%) [‡]	133194 (13%)
EII	153 (1,1%)	10908 (1%)	232 (0,7%) [‡]	10829 (1%)	248 (0,3%) [‡]	10813 (1%)
Úlcera gastrointestinal	709 (5,2%) [‡]	46585 (4,1%)	4797 (13%) [‡]	42497 (3,8%)	3285 (3,3%) [‡]	44,009 (4,2%)
Insuficiencia hepática	719 (5,2%) [‡]	69499 (6,1%)	6571 (18%) [‡]	63647 (5,7%)	8846 (8,9%) [‡]	61372 (5,8%)
T. coagulación/ trombope	389 (2,8%) [‡]	18646 (1,6%)	1927 (5,4%) [‡]	17108 (1,5%)	3803 (3,8%) [‡]	15232 (1,5%)
Insuficiencia renal	1620	94982 (8,4%)	5247 (15%) [‡]	91355 (8,2%)	19992 (20%) [‡]	76610 (7,3%)
Anemia	2218	125656 (11%)	10336 (29%) [‡]	117538 (11%)	13474 (14%) [‡]	114400 (11%)
Diagnóstico principal						
Insufic. respiratoria aguda	1190 (8,7%)	99277 (8,8%)	2190 (6,2%) [‡]	98277 (8,8%)	7981 (8%) [‡]	92486 (8,8%)
IC aguda	851 (6,2%) [‡]	12900 (1,2%)	1737 (4,9%) [‡]	78756 (7,1%)	7629 (7,7%) [‡]	72864 (6,9%)
Complic. Hemorrágicas						
Gastrointestinal	382 (2,8%) [‡]	16864 (1,5%)	17246	-	4170 (4,2%) [‡]	13076 (1,2%)
Cerebral	74 (0,5%) [‡]	2220 (0,2%)	2294 (6,4%)	-	866 (0,9%) [‡]	1428 (0,1%)
Otras	410 (3%) [‡]	16951 (1,5%)	17361 (49%)	-	2782 (2,8%) [‡]	14579 (1,4%)
Cualquier hemorragia ^a	798 (5,8%) [‡]	34769 (3,1%)	35567 (100%)	-	7405 (7,5%) [‡]	28162 (2,7%)
ETV						
TVP durante ingreso	7800 (57%)	-	431 (1,2%) [‡]	7369 (0,7%)	1091 (1,1%) [‡]	6709 (0,6%)
EP durante ingreso	3254 (24%)	-	207 (0,6%) [‡]	3047 (0,3%)	1260 (1,3%) [‡]	1994 (0,2%)
TVP durante reingreso	1289 (9,4%)	-	73 (0,2%) [‡]	1216 (0,1%)	103 (0,1%)	1186 (0,1%)
EP durante reingreso	1505 (11%)	-	98 (0,3%) [‡]	1407 (0,1%)	272 (0,3%) [‡]	1233 (0,1%)
Cualquier ETV	13748	-	798 (2,2%) [‡]	12950 (1,2%)	2710 (2,7%) [‡]	11038 (1,1%)

Comparaciones entre pacientes con o sin evento: *p<0,05; †p<0,01; ‡p<0,001

^a35465 pacientes con hemorragia durante ingreso y 102 pacientes con hemorragia en reingreso

4.2.2 Análisis multivariante

Mediante regresión logística, tratamos de identificar los distintos FR tanto para ETV con para hemorragia, asignando puntuaciones positivas o negativas según si el riesgo era mayor para trombosis o para hemorragia en cada caso. Según la ratio entre ETV y hemorragia se le atribuye una puntuación a cada factor (ver material y métodos).

En la tabla 42 se muestran los datos relacionados con el análisis multivariante y la puntuación obtenida para cada factor:

- 8 variables se asociaron de forma independiente a *riesgo aumentado* tanto de *ETV* como de *hemorragia*:

Edad >70años, InC crónica, infección, enfermedad de tracto gastrointestinal alto, trastornos de coagulación y/o trombocitopenia, insuficiencia renal, anemia y cáncer.

- Una sola variable fue asociada a un *descenso* de riesgo para *ETV* y *hemorragia*:

DM

- 4 variables fueron asociadas a un *riesgo aumentado de ETV* pero descendido de hemorragia:

sexo femenino, obesidad, EII e insuficiencia respiratoria aguda.

- 2 variables estuvieron asociadas a un *riesgo aumentado de hemorragia* pero descendido de ETV:

enfermedad hepática y enfermedad coronaria.

- Una sola variable estuvo asociada a *riesgo disminuido de hemorragia*:

hipertensión.

Tabla 42. Análisis multivariante para tromboembolismo venoso o hemorragia

	ETV OR (95% IC)	Hemorragia OR (95% IC)	Ratio ETV vs hemorragia	Ratio hemorragia vs ETV	Puntos
Características clínicas					
Edad > 70 años	1,27 (1,22-1,32) [‡]	1,27 (1,24-1,30) [‡]	1,00	1,00	0
Sexo (varones)	0,80 (0,77-0,82) [‡]	1,34 (1,30-1,37) [‡]		1,68	+0,7
Condiciones médicas					
Obesidad	1,25 (1,15-1,35) [‡]	0,82 (0,77-0,87) [‡]	1,52		-0,5
Insuf. cardíaca crónica	1,13 (1,07-1,19) [‡]	1,11 (1,07-1,15) [‡]	1,02		0
Enfermedad coronaria	0,72 (0,69-0,76) [‡]	1,09 (1,06-1,12) [‡]		1,51	+0,5
Infección	1,67 (1,61-1,5) [‡]	1,28 (1,25-1,32) [‡]	1,30		-0,3
EII	1,44 (1,22-1,69) [‡]	0,79 (0,69-0,90) [‡]	1,82		-0,8
Úlcera gastrointestinal	1,23 (1,14-1,32) [‡]	3,01 (2,91-3,11) [‡]		2,45	+1,5
Enfermedad hepática	0,77 (0,72-0,84) [*]	3,01 (2,92-3,10) [‡]		3,89	+2,9
T.coagulación/trombopenia	1,40 (1,27-1,56) [‡]	2,32 (2,20-2,44) [‡]		1,65	+0,6
Insuficiencia renal	1,37 (1,30-1,45) [‡]	1,49 (1,44-1,54) [‡]		1,09	0
DM	0,85 (0,82-0,89) [‡]	0,88 (0,85-0,90) [‡]		1,03	0
Hipertensión	0,97 (0,93-1,01)	0,95 (0,93-0,98) [‡]	1,02		0
Anemia	1,27 (1,21-1,33) [‡]	2,73 (2,66-2,80) [‡]		2,14	+1,1
Cáncer	2,56 (2,46-2,66) [‡]	1,45 (1,42-1,49) [‡]	1,77		-0,8
Diagnóstico principal					
Insufic. respiratoria aguda	1,11 (1,04-1,18) [‡]	0,77 (0,74-0,81) [‡]	1,44		-0,4
Insuf. cardíaca aguda	0,97 (0,90-1,04)	0,67 (0,64-0,70) [‡]	1,45		-0,4

Comparaciones entre pacientes con o sin evento: ^{*}p<0,05; [‡]p<0,01; [‡]p<0,001

La relación entre complicaciones hemorrágicas y tromboembólicas respecto a la puntuación obtenida en la escala se muestran en la gráfico 10 y la tabla 43.

- En los pacientes con puntuación <0 puntos (21% de la serie total): 2,29% (5630) tuvieron complicaciones hemorrágicas y 1,93% (4744) episodios de ETV. La ratio entre la incidencia de hemorragia/incidencia ETV fue 1,19.
- En los pacientes con puntuación 0-1 puntos (55% de la serie total): 2,14% (13459) tuvieron complicaciones hemorrágicas y 1,01% (6323) episodios de ETV. La ratio entre incidencia de hemorragia/incidencia ETV fue 2,13.
- En los pacientes con puntuación >1 (24% dela serie total): 5,98% (16376) tuvieron complicaciones hemorrágicas y 0,98% (2684) episodios de ETV. La ratio entre incidencia de hemorragia/incidencia ETV fue 6,10.

Gráfico 10. Relación entre la puntuación en la escala y las complicaciones hemorrágicas y trombóticas

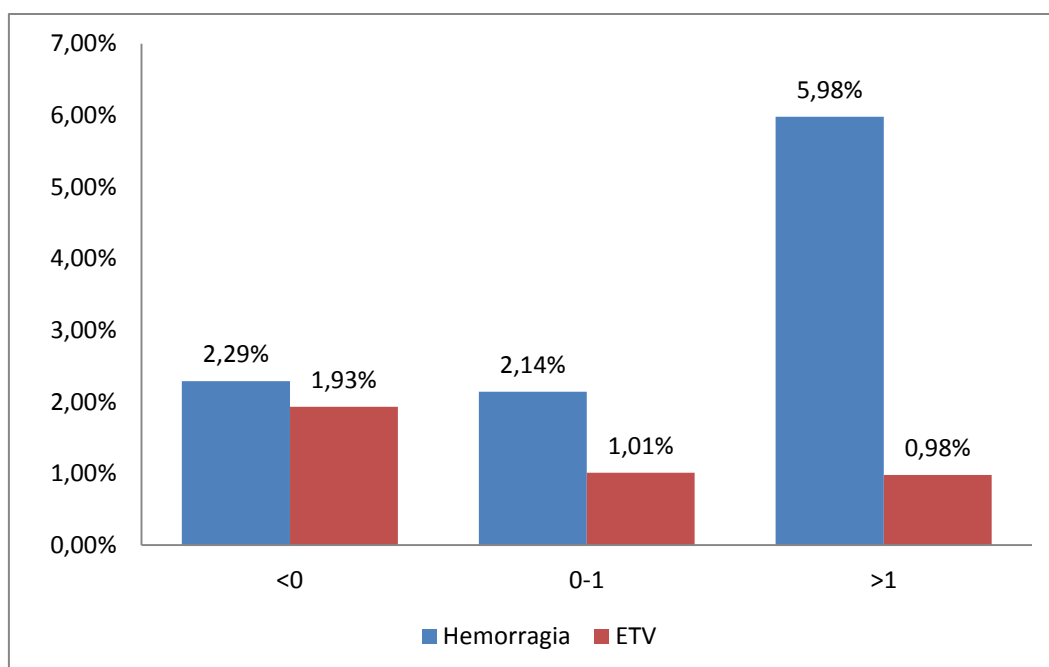


Tabla 43. Aplicación de la escala y ratio entre complicaciones hemorrágicas/trombóticas

Puntuación	Pacientes (N)	ETV (N)	ETV %	Hemorragia (N)	Hemorragia %	Hemorragia vs ETV ratio
Cualquiera	1148284	13751	1,20	35465	3,09	2,58
Menor de -1,5	525	17	3,24	10	1,90	0,59
Desde -1,0 a -1,4	8652	297	3,43	230	2,66	0,77
Desde -0,5 a -0,9	74913	1561	2,08	1415	1,89	0,91
Desde -0,1 a -0,4	161536	2869	1,78	3975	2,46	1,39
Desde 0,0 a +0,5	373355	3931	1,05	7138	1,91	1,82
Desde +0,6 a +1,0	255325	2392	0,94	6321	2,48	2,64
Desde +1,1 a +2,0	176571	1647	0,93	6894	3,90	4,19
Desde +2,1 a +3,0	45476	527	1,16	3776	8,30	7,17
Desde +3,1 a +4,0	37757	361	0,96	3343	8,85	9,26
Desde +4,1 a +5,0	9986	119	1,19	1448	14,5	12,2
Desde +5,1 a +6,0	3438	23	0,67	686	20,0	29,8
Mayor a 6,0	750	7	0,93	229	30,5	32,7
Menos de 0,0	245626	4744	1,93	5630	2,29	1,19
Desde 0,0 a +1,0	628680	6323	1,01	13459	2,14	2,13
Más de +1,0	273978	2684	0,98	16376	5,98	6,10

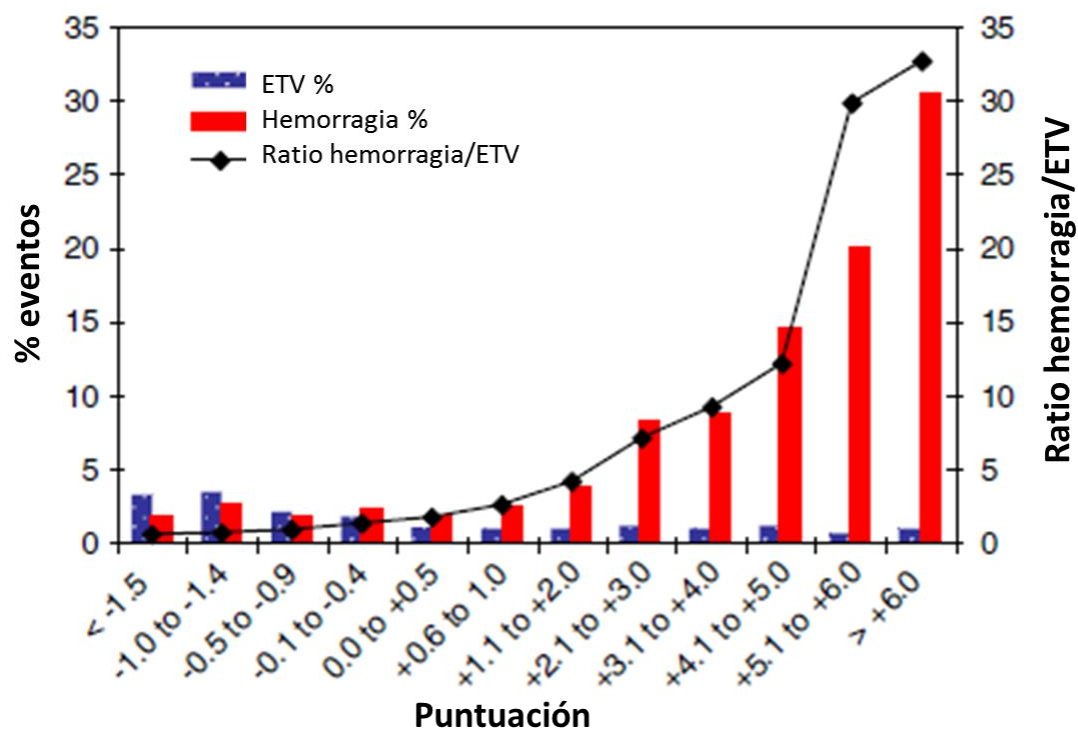
*17 pacientes con datos insuficientes no fueron incluidos en este análisis

En resumen, se observó que en los pacientes con puntuación inferior a -0,5, la incidencia de ETV fue ligeramente superior al 2% y alrededor del 1% en aquellos con puntuación por encima de -0,5.

Sin embargo, la incidencia de hemorragia fue alrededor del 2% en pacientes con puntuación menor a +1 e iba progresivamente aumentando en aquellos con puntuación mayor a +1.

En el gráfico 11 se encuentra representada la aplicación de la escala en relación con la incidencia de eventos hemorrágicos, incidencia de ETV y ratio entre hemorragia y ETV.

Gráfico 11. Aplicación de la escala: incidencia de eventos hemorrágicos, enfermedad tromboembólica venosa y ratio entre la incidencia de hemorragia y la incidencia de enfermedad tromboembólica venosa



5. DISCUSIÓN

Tradicionalmente los estudios con anticoagulantes, tanto en prevención como en tratamiento, han evaluado el riesgo de ETV como objetivo principal de eficacia y, de manera independiente, el RH como criterio de seguridad. Teniendo en cuenta que muchos de estos factores se solapan, resulta con frecuencia difícil establecer un adecuado balance del riesgo-beneficio de las intervenciones.

A la vista de esta situación se hace necesario contar con herramientas, como las escalas de riesgo, que nos ayuden a estratificar de una manera más segura en cada caso individual tanto el RT como el RH, con el objetivo de mejorar el manejo de la TP minimizando los riesgos. Desgraciadamente hasta el momento, no se han encontrado estrategias que disminuyan de forma clara ambos riesgos.

En el presente estudio, desarrollamos una escala con el objetivo de valorar tanto el RT como RH de los pacientes médicos hospitalizados al ingreso hospitalario. Observamos como con nuestra escala, conforme aumenta la puntuación en la misma, aumenta la ratio entre hemorragia y ETV siendo esta ratio de 1,19 cuando se presenta puntuación inferior a 0 (21% de la muestra), de 2,3 cuando la puntuación oscila entre 0 y 1 (55% de la muestra) y ascendiendo a 6,1 cuando la puntuación es mayor a 1 (24% de la muestra).

También observamos como la prevalencia de hemorragia (3,1%) es mayor a la de ETV (1,2%) aunque debemos tener en cuenta que la tasa de letalidad observada fue mayor para EP (32,2%) que para hemorragia (20,8%) o TVP (13,1%).

Con respecto a la adecuación de la TP a las escalas de RT previamente existentes, observamos que varía entre un 72,7% a 74,2%, según la escala utilizada, observando que esta adecuación es menor en el subgrupo de pacientes con cáncer según la guía PRETEMED (63,3%).

Al observar variaciones entre las diferentes escalas en los resultados sobre adecuación, calculamos el grado de acuerdo entre las mismas. Observamos que la concordancia entre la mayoría de las escalas es buena (0,7-0,8) siendo menor con respecto a la escala IMPROVE (0,53-0,6).

5.1 Riesgo tromboembólico y adecuación de la tromboprofilaxis

En los últimos años, varias publicaciones en diferentes países han alertado sobre la deficiente adecuación a las vigentes recomendaciones de TP en los pacientes hospitalizados tanto médicos como quirúrgicos, obteniendo resultados variables pero indicativos de que no siempre se siguen de forma correcta los criterios de aplicación de dichas recomendaciones^{6,96,112-114,120,121}.

Estos datos reflejan la pobre protocolización en la valoración del riesgo de ETV y la TP en muchos de nuestros centros. En 2009 el Ministerio de Sanidad realizó un estudio de las buenas prácticas sobre seguridad del paciente en una muestra de hospitales del SNS observando que solo el 50% de los centros disponía de un protocolo hospitalario de TP y que solo el 5,8% de los pacientes tenían documentado en su historia clínica el riesgo de ETV¹⁶⁵.

En nuestro estudio, el 50% de los pacientes presentaban alto riesgo según los criterios de ACCP y la tasa de profilaxis fue adecuada en el 74,2%, resultado algo mejor que el publicado por otros autores. Comparando con los estudios referidos en la introducción, en el estudio IMPROVE observaron un 60% de TP adecuada en pacientes médicos⁹⁶. En otro estudio multicéntrico realizado en EEUU, solo el 33,9% tenían una TP adecuada¹¹². En la auditoría realizada en hospitales canadienses en 2003, el 90% de los pacientes médicos tenían indicación de TP pero solo el 16% la recibían de forma apropiada¹¹³. En el estudio VTE START, el 63,2% de los pacientes con riesgo recibían algún tipo de profilaxis, observándose que el 50,2% de los pacientes de alto riesgo recibían la TP de forma inapropiada¹¹⁴. Por último, en el estudio ENDORSE, recibieron una TP correcta el 59% de los pacientes quirúrgicos y solo el 40% de los pacientes médicos, alcanzándose un porcentaje del 70% de pacientes infratratados entre los menores de 50 años con riesgo de ETV^{6,30}. Según este estudio, la tasa de pacientes de alto riesgo en España fue del 61% (un 10% mayor que en el resto de países analizados), y la TP fue adecuada en el 64% de los pacientes médicos y en el 84% de los pacientes quirúrgicos, resultados similares a los de los hospitales suizos y alemanes¹¹⁹. En todos estos estudios se utilizaron las recomendaciones de la ACCP para determinar el riesgo tromboembólico y las medidas de profilaxis. La peor adecuación de TP en los pacientes médicos parece tener relación con que la evaluación del riesgo en este subgrupo está peor establecida, teniendo mayor complejidad la estratificación del

riesgo tromboembólico por el mayor número de comorbilidades y el incremento de RH en estos pacientes, habiéndose desarrollado pocas guías específicas con recomendaciones claras^{93,126}.

Con respecto a los estudios que utilizaron otras guías para la catalogación del riesgo, en el estudio de Borobia et al. realizado en 2008 basándose en la guía PRETEMED, solo el 49,1% de los pacientes tenían una TP adecuada frente al 72,7% de adecuación encontrada en nuestra población. Al igual que la tendencia observada en nuestro estudio, la adecuación a las recomendaciones en los pacientes oncológicos de alto riesgo fue menor¹²⁰, lo que en nuestra opinión podría justificarse por el mayor temor a complicaciones hemorrágicas en este subgrupo.

Los pacientes con cáncer que precisan ser hospitalizados por causas no quirúrgicas se consideran de alto riesgo y la TP con HBPM se recomienda de forma habitual en las guías, independientemente del tipo de cáncer que padezcan o de su grado de extensión. Es sorprendente sin embargo que esta recomendación, generalmente aceptada, está basada en pruebas poco consistentes. En una reciente revisión sistemática de Carrier et al. entre 242 citaciones bibliográficas encontradas de estudios de TP frente a placebo en los que la incidencia de ETV o hemorragia era el objetivo principal, solamente en tres ensayos controlados se analizó el subgrupo de pacientes con cáncer sin que se pudiera apreciar un beneficio claro de la TP (RR calculado de ETV: 0,91 (IC 95%: 0,21-4)¹⁶⁶.

Aunque nuestros resultados son mejores que los registrados por otros autores, hecho que puede estar influenciado por la existencia en el Servicio de Medicina Interna de una Unidad específica dedicada al estudio y seguimiento de los pacientes con ETV, la TP en nuestro medio continua siendo inadecuada en un número importante de pacientes con independencia de la guía utilizada, lo que pone de manifiesto la necesidad de intensificar los esfuerzos para reducir la incidencia de ETV en pacientes médicos ya que la población es cuantitativamente mayor, recibe menos profilaxis y hay notable heterogenicidad de la práctica entre diferentes hospitales.

En los últimos tres años, posteriormente a la publicación del trabajo presentado, se han realizado varios estudios sobre la adecuación de la TP en pacientes médicos, siendo dos de ellos nacionales.

En 2014 Flanders et al. publicaron un estudio realizado en 35 hospitales de forma retrospectiva con el objetivo de analizar la asociación entre la prescripción de profilaxis y la aparición de ETV. Se utilizó TP al ingreso en el 70% de los pacientes y observaron que la incidencia de ETV no se asoció a la no utilización de la misma (HR 1,09 (IC al 95%: 0,80-1,48)). No obstante, este trabajo tiene varias peculiaridades: la estancia media de los pacientes fue de 4 días, se utilizó la escala de Caprini para estratificar el riesgo de ETV y la tasa de ETV fue muy baja¹⁶⁷.

Con respecto a los estudios nacionales, Nieto et al. (investigadores del grupo MEDITROM) publicaron en 2014 un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico realizado en 78 hospitales españoles. Analizaron en primer lugar la incidencia de ETV sintomática en una muestra de pacientes médicos ingresados consecutivamente teniendo en cuenta la asociación a diferentes FR y la TP usada y en segundo lugar la incidencia de hemorragia en estos pacientes. Para la estratificación del riesgo de la ETV utilizaron las guías de la ACCP de 2008 y PRETEMED 2007. Según la primera guía, el 59,8% de los pacientes clasificados como de bajo riesgo recibió TP (sobretrotados). En este subgrupo se produjo un episodio de ETV. Entre los pacientes con alto riesgo de ETV sin contraindicaciones para anticoagulación, recibieron TP el 83,7% (6 casos de ETV en este grupo) y el 16,3% no recibió TP (ningún caso de ETV en este subgrupo). También observaron que la TP fue indicada en el 71,7% de los pacientes con alto riesgo de ETV que además presentaban contraindicación para la anticoagulación. En este subgrupo se produjeron 4 casos de ETV. En comparación con nuestro estudio, observamos una adecuación menor en los pacientes de alto RT (78,1% según ACCP y 71,4% según PRETEMED)¹³².

Finalmente, Navarro Puerto et al. presentaron en 2015 un estudio observacional, transversal y multicéntrico sobre la adecuación de la TP al ingreso y al alta en pacientes médicos realizado en 16 hospitales andaluces durante el año 2010. Para la estratificación del riesgo de la ETV se utilizó la guía PRETEMED 2007. Al ingreso, un 91,7% de los pacientes recibió TP a pesar de que solo el 56,4% presentaba un riesgo de ETV moderado o alto. La prescripción resultó adecuada en el 59,9%, inadecuada por sobreutilización en el 38,4% e inadecuada por infrautilización en el 1,7%. Al alta, el riesgo de ETV era elevado en el 31% de los pacientes, y moderado en el 10,6%, siendo la prescripción adecuada al alta en el 74,7%, inadecuada por sobreutilización en el 5,4% e inadecuada por infrautilización en el 19,9%. Los autores concluyen que en Andalucía,

el uso de TP con HBPM es prácticamente rutinario durante el ingreso, con independencia del umbral de riesgo de ETV. Este trabajo identifica una alta inadecuación por sobreutilización de TP durante el ingreso e infrautilización al alta susceptibles de ser corregidas mediante intervenciones específicas¹⁶⁸. En nuestro estudio, según PRETEMED, la inadecuación durante el ingreso por sobreutilización fue menor (8,6%), lo que nos diferencia de este estudio de 2015. Estos datos sugieren una amplia tendencia en los últimos años en nuestro medio a la sobreindicación de TP en pacientes médicos, que puede derivar en un incremento de complicaciones hemorrágicas. Por lo tanto, deberían adoptarse medidas que no solo enfatizen el uso de TP sino que además eduquen para una correcta estratificación del riesgo de ETV¹²³.

Otro aspecto importante observado en este estudio es la infrautilización de TP al alta hospitalaria en pacientes con alto RT. La tendencia general a acortar las estancias hospitalarias puede favorecer esta situación. Además, se trata de un área de gran incertidumbre ya que los ensayos clínicos sobre prolongación de la TP farmacológica han mostrado una reducción en la incidencia de ETV pero a costa de incrementar el número de hemorragias mayores, por lo que en general no se recomienda¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Existen dos nuevos estudios en desarrollo (APEX y MARINER) que pueden ayudar a clarificar este tema¹⁶⁹.

En el estudio de Barbar et al. realizaron una observación interesante a este respecto ya que, a pesar de que la TP se mantuvo solo durante el tiempo de hospitalización, el efecto protector en los pacientes de alto riesgo se mantuvo durante todo el tiempo de seguimiento, fenómeno que ya se había podido observar en algunos estudios previos y que podría explicar, al menos en parte, los malos resultados obtenidos en los estudios de profilaxis extendida⁷².

En los últimos años se han puesto en marcha numerosas iniciativas para aumentar el porcentaje de enfermos que reciben una TP adecuada. Las estrategias pasivas, como entregar material educativo o las auditorías se han mostrado ineficaces¹⁷⁰, mientras que las estrategias proactivas como la utilización de sistemas de alerta electrónica, la monitorización activa de las políticas locales de TP o la incorporación de un farmacéutico clínico a los servicios médicos si han demostrado un incremento de la utilización de TP^{70,171-175}. Se realizó una intervención publicada por Lecumberri et al. implantando la guía PRETEMED con alertas electrónicas, donde se observó reducción

de los casos de ETV durante la hospitalización (OR 0,36; IC 95% 0,12-0,98)¹⁷¹. Otro estudio publicado por Lecumberri et al., centrado en pacientes oncológicos, no observó disminución de los eventos trombóticos en estos pacientes a pesar de las alertas electrónicas¹⁷⁶. No obstante, aunque estas estrategias han demostrado mejorar la infrautilización de la TP en pacientes de alto riesgo, no han mejorado la adecuación global¹⁷⁷⁻¹⁷⁹.

En 2015 Lorenzo-Pinto et al. publicaron los resultados de un trabajo que evalúa el impacto del estudio ENDORSE en la prescripción de TP en pacientes médicos atendidos en servicios de Urgencias mediante la evaluación de la prescripción apropiada al ingreso¹⁸⁰. Se trató de un estudio observacional, descriptivo, que incluyó a todos los pacientes médicos que ingresaban durante seis días consecutivos, excluyendo aquellos a los que se les prescribía anticoagulación con fin terapéutico, pacientes que ingresaban en UCI o pacientes embarazadas. La adecuación de la TP se basó en el cálculo del RT mediante la escala de Padua⁷². Se observó que de los 207 pacientes incluidos el 34,8% presentó una TP inadecuada (14,5% por infratratamiento y 20,3 % por sobretratamiento). Estos resultados muestran una mejoría respecto a los obtenidos en el estudio ENDORSE (60,4% con TP inadecuada)⁶, y con la diferencia de que en este estudio la inadecuación era principalmente debida a sobretratamiento¹⁸⁰.

En nuestra población, la práctica totalidad de la TP se realizó con HBPM. En tan sólo un paciente de alto RT y contraindicación relativa a la anticoagulación se indicaron medidas mecánicas. En la misma línea, en el estudio multicéntrico andaluz publicado por Navarro Puerto et al., sólo se prescribieron medidas mecánicas en un paciente al alta y ninguna durante el ingreso¹⁶⁸. En contraste, la profilaxis mecánica es más ampliamente utilizada en otros estudios. Por ejemplo, en el estudio ENDORSE los medios mecánicos de profilaxis se usaron en un 21% con carácter general y en un 6% como única medida⁶. La profilaxis mecánica se recomienda en pacientes quirúrgicos, especialmente cuando el riesgo de hemorragia es elevado. Sin embargo, no hay evidencias sólidas acerca de su uso en pacientes médicos^{100,102,181,182}, incluso el empleo de medias de compresión se ha demostrado en algún estudio inadecuado en pacientes con ictus¹⁸³, circunstancias que explicarían en parte su escasa utilización, particularmente en España¹¹⁹.

En resumen, el intento por mejorar la TP en pacientes médicos no consiste únicamente en elevar el porcentaje de los que la reciban sino en optimizar la prescripción de la misma, proporcionando la profilaxis a los que verdaderamente la requieren y dejando de hacerlo en aquellos en los que supone un riesgo de hemorragia excesivo¹²³.

Los puntos clave en los que se debería basar cualquier plan de mejora de la TP podrían ser:

a) Considerar la prevención de la ETV como un elemento obligado en la atención al paciente hospitalizado

b) Recordar que los clínicos deben identificar los FR para ETV y las posibles contraindicaciones para la TP

c) Los clínicos deben prescribir la profilaxis adecuada al riesgo del paciente

d) El riesgo debe ser reevaluado periódicamente durante la estancia en el hospital

e) El sistema debe monitorizar la información para asegurar el adecuado cumplimiento del programa

f) Los efectos adversos (ETV durante la estancia hospitalaria o los sangrados) deben ser monitorizados

g) Los resultados se deben medir con regularidad para asegurar la mejora continua¹⁸⁴.

5.2. Diferencias en la catalogación del riesgo trombótico entre las diferentes guías

Los criterios clásicos de la guía de la ACCP²⁹ se han mostrado insuficientes para estratificar de forma adecuada a los pacientes, por lo que distintos grupos de investigadores han propuesto en los últimos tiempos varias escalas para poder establecer mejor el RT individual. Entre sus limitaciones hay que señalar la falta de validación prospectiva de la mayoría de las escalas, su aplicabilidad solo en subgrupos de alto riesgo, el escaso seguimiento de pacientes en el tiempo, una llamativa variabilidad entre los FR propuestos y sus pesos relativos y, generalmente, su excesiva complejidad. La escala cuantitativa predictiva de Padua⁷², a pesar de sus limitaciones (pequeño número de eventos, validación subóptima), es considerada hasta la fecha el mejor modelo disponible y es la que recomienda usar la guía de la ACCP (9ª edición) para la valoración del riesgo tromboembólico⁶⁹.

Con respecto a la variabilidad de los FR propuestos podemos observar como, a un FR clásico como la insuficiencia cardiorrespiratoria, se le da un peso bajo en la escala de Padua⁷², no aparece en la escala IMPROVE⁹³ y sin embargo se le da un peso alto en el estudio MITH⁹⁸. Lo mismo cabría decir acerca de los distintos pesos que se dan al cáncer, presente en más del 20% de los casos de ETV diagnosticados. Todo ello probablemente refleja las diferentes metodologías utilizadas, las diferentes cohortes de pacientes sobre las que se han basado y el escaso número de eventos clínicos. Por otra parte, en todas las escalas el cáncer se identifica como un FR único, cuando en realidad constituye un grupo muy heterogéneo de pacientes con distintos riesgos para sufrir ETV o hemorragia. En una revisión sistemática, Horster et al. estimaron que el riesgo más alto para ETV lo presentaban los pacientes con cáncer de páncreas, cerebro y pulmón. Entre los pacientes considerados de muy alto riesgo (debido a enfermedad metastásica o por recibir tratamientos de alto riesgo), el riesgo estimado de ETV fue de 68 casos por 1.000 personas-año, siendo máximo en pacientes con tumores cerebrales (200 por 100 personas año)¹⁸⁵.

En el presente trabajo, una cuestión importante es la distinta catalogación del RT observada entre las diferentes guías. La guía PRETEMED, está desarrollada mediante una metodología diferente y contempla un mayor número de FR en comparación con las recomendaciones del ACCP y las otras escalas. En nuestro análisis, el grado de acuerdo

entre ACCP y PRETEMED, aunque era bueno, mejoraba significativamente (alcanzando una concordancia del 81%) al agrupar los pacientes valorados por PRETEMED en riesgo bajo-moderado y riesgo alto. En nuestra opinión, esta estratificación tiene la ventaja añadida de establecer unas recomendaciones más claras ya que en los pacientes de riesgo intermedio la recomendación es ambigua, siendo en este caso necesario valorar también el RH. En el estudio de Nieto et al., realizado posteriormente, en el que se compararon las recomendaciones de ACCP y PRETEMED, se observó también un elevado índice de concordancia entre ambas guías (82,4%)¹³². Estas diferencias se deben principalmente a que la guía PRETEMED sobreestima el riesgo de ETV con respecto a las recomendaciones del ACCP al contemplar más FR, algunos tan frecuentes como la obesidad, la DM o la edad avanzada. La discordancia se refleja particularmente en los pacientes con cáncer donde los resultados de adecuación observados en nuestro estudio fueron peores cuando se aplicaron los criterios PRETEMED, dado que esta guía incluye como FR la presencia de CVC y el tratamiento QT, que son muy prevalentes en esta población. Esta sobreestimación del riesgo tiene la ventaja de una mejor protección frente a la ETV pero probablemente a expensas de un mayor RH que habrá que valorar con cuidado en cada caso, ya que en algunos subgrupos de pacientes médicos hay datos indirectos que sugieren que el RH puede ser incluso mayor que el trombótico^{93,126}.

Con respecto a la escala de Padua, los índices de concordancia fueron buenos con ACCP y PRETEMED (0,70-0,76). Con esta escala hay mayor porcentaje de pacientes con alto riesgo que con ACCP porque considera de alto riesgo a los pacientes con movilidad reducida (3 puntos) más edad avanzada u obesidad (1 punto).

La concordancia de las guías con la escala de RT propuesta por el grupo IMPROVE fue menor, oscilando entre 0,53 a 0,6. Este hecho puede estar influenciado al no incluir esta escala procesos tan comunes como la InC, la EPOC o la infección activa dentro de los FR considerados y considerar como pacientes de alto riesgo a todos los que presentan cáncer activo.

5.3 Importancia de la valoración conjunta del riesgo de enfermedad tromboembólica y del riesgo hemorrágico

En nuestro estudio, realizado sobre una muestra de más de un millón de pacientes médicos hospitalizados, observamos que la incidencia de hemorragia fue 2,6 veces más elevada que la incidencia de ETV sintomática. La incidencia observada de eventos hemorrágicos en nuestra serie (3,09%) es similar a la encontrada en el registro IMPROVE (3,2%)¹²⁶ y en otros estudios¹⁻³. Igualmente, la incidencia de ETV sintomática en nuestra población (1,2%) es consecuente con la publicada en otros hospitales, que han mostrado incidencias del 1% al 1,9%^{1,2,93,126}.

Una consideración importante es que la mayoría de los ensayos clínicos realizados sobre la TP farmacológica, excluyen a los pacientes que presentan riesgo de hemorragia elevado, por lo que estos ensayos fallan en reflejar el verdadero dilema diario en la práctica clínica en el balance entre RT y RH¹²⁶.

Como hemos comentado previamente, uno de los principales motivos que conduce a una inadecuación de la TP farmacológica en pacientes médicos es el temor a las posibles complicaciones hemorrágicas. El hecho de que en algún estudio la tasa de hemorragia de la TP mecánica sea similar a la presentada con TP farmacológica¹²⁶, hace pensar en que el sangrado podría atribuirse mayormente a las propias comorbilidades que presentan los pacientes.

Con respecto al subgrupo de pacientes con cáncer, en los que el RH ha sido más debatido, tampoco disponemos de herramientas que analicen de manera específica el RH en este subgrupo más allá de las que se han propuesto para la población médica hospitalizada general. Por estudios epidemiológicos sabemos que la incidencia de hemorragias es mayor en los pacientes con cáncer y de forma más acusada en los de vejiga y tracto gastrointestinal superior. Este RH es todavía más elevado cuando se asocian algunos tipos de tratamientos QT como el cetuximab o el bevacizumab¹⁸⁶.

Una cuestión importante observada en nuestro estudio fue que la tasa de letalidad en los pacientes con EP (32,2%) era 1,5 veces mayor que la tasa de letalidad en los pacientes con hemorragia (20,8%), por lo que la valoración de la relación riesgo-beneficio sobre el uso de TP es de vital importancia en estos pacientes.

Otra tema interesante, es que varios de los FR para ETV lo son también para hemorragia (tabla 13)^{29,37,50,70}. En el estudio multicéntrico de Nieto et al. se observó que el 10% de la muestra tenía tanto un RT como RH elevados. En ese subgrupo se registraron el 90% de los eventos hemorrágicos y el 36% de los eventos trombóticos, lo que se tradujo en que un porcentaje muy alto de los pacientes que sangraron tenían también elevado RT. La ratio de hemorragia en pacientes con alto riesgo de ETV de acuerdo con los criterios de ACCP fue 5,6%¹³².

En nuestro estudio encontramos que algunos de los factores predictores de hemorragia (por ejemplo edad >70 años, InC crónica, infección aguda, enfermedad tracto gastrointestinal superior, alteraciones de coagulación, insuficiencia renal, anemia y cáncer) son además predictores de ETV, aunque tienen diferentes pesos, por ejemplo los pacientes con enfermedad del tracto digestivo superior o anemia tenía dos veces más riesgo de hemorragia que de ETV. Por otro lado, otras variables (obesidad, EII o insuficiencia respiratoria aguda) fueron considerados predictores de hemorragia pero no de ETV o viceversa (sexo masculino, IAM, enfermedad hepática).

Finalmente, identificamos 3 subgrupos de pacientes con diferentes ratios entre la incidencia de hemorragia y de ETV sintomática. Uno de cada 5 pacientes (21%) mostraron una incidencia similar de ETV (1,93%) y de hemorragia (2,29%). Para estos pacientes, la decisión de tratamiento es altamente dependiente de las características individuales. Otro subgrupo de pacientes (55%) mostraron incidencia de hemorragia de 2,14% y 1,01% de incidencia de ETV. Para estos pacientes, la información adicional (ETV previa o hemorragia previa, duración esperada de inmovilización, uso de drogas concomitantes...) tiene que ser considerada para la toma de decisiones. Finalmente el 24% de los pacientes mostraron un 5,98% de incidencia de hemorragia y 0,98% de ETV, por lo que en este grupo la TP farmacológica consideramos que debe ser evitada.

Comparado con los datos del registro IMPROVE, observamos que la mayoría de factores considerados por ellos como predictores de hemorragia (edad >85 años, hemorragia previa, úlcera gastrointestinal activa, insuficiencia hepática, insuficiencia

renal, cáncer, enfermedad reumática, catéter intravenoso, bajo recuento plaquetario)¹²⁶ tienen OR similares a las encontradas en nuestra serie. En este registro también se observó que edad >60 años, inmovilización ≥ 7 días, ETV previa, trombofilia conocida, cáncer, parálisis de miembros inferiores e ingreso en UCI eran factores predictores de ETV⁹³. Desafortunadamente, en el registro del SNS no disponemos de información sobre la existencia de ETV o hemorragia previa, trombofilia, inmovilización o uso de catéter intravascular.

5.4 Relevancia de las guías de estratificación de riesgo hemorrágico

Teniendo en cuenta el elevado número de pacientes médicos agudos que pueden ser candidatos a TP, las decisiones sobre qué tipo de TP usar y el beneficio de una escala de riesgo que evalúe además el RH en estos pacientes es considerada de gran importancia^{187,188}.

La información aportada previamente a nuestro estudio a este respecto es muy escasa. Existen algunos estudios sobre el riesgo de ETV al ingreso hospitalario en pacientes médicos^{37,70,75,93,125} pero solo uno focalizado en el RH¹²⁶. Los estudios previos para el desarrollo de escalas de valoración de RH en pacientes con ETV se han realizado en pacientes ya anticoagulados por ETV aguda^{133,136,137}. También se ha realizado algún estudio con el intento de aplicar escalas diseñadas (HAS- BLED) para otras patologías (FA) en pacientes con ETV obteniendo una sensibilidad de solo 54,5% con un valor predictivo positivo del 8,2%, lo que significa que el 92% de los pacientes identificados como con alto riesgo de hemorragia durante tratamiento anticoagulante no desarrollarían ese evento¹⁵⁹.

Consideramos que es muy importante desarrollar escalas específicas para pacientes médicos hospitalizados que detecten el riesgo individual al ingreso debido a sus patologías previas y no solo el riesgo asociado al uso de la anticoagulación.

Este planteamiento fue el que realizaron inicialmente los investigadores del registro IMPROVE para desarrollar su escala. Esta escala de RH reconoce como FR los referidos en la tabla 16 y se sugiere que en los pacientes con puntuación ≥ 7 puntos al ingreso se utilice con precaución la TP farmacológica¹²⁶.

Como ya hemos comentado, la alternativa recomendada es la TP mecánica^{29,69}, aunque los datos sobre su efectividad son controvertidos^{102,189}. Otras alternativas son la deambulaci3n y fisioterapia⁷⁰, aunque no siempre son posibles. En el estudio IMPROVE se observ3 que los eventos hemorrágicos no se redujeron en los pacientes con elevado riesgo de sangrado que recibían medidas mecánicas, lo que hace sospechar que influyen más los propios FR individuales para la hemorragia que el uso de TP farmacológica¹²⁶.

Con el desarrollo de nuestra escala vamos un poco más allá que con la desarrollada por los investigadores del registro IMPROVE, ya que buscamos valorar de manera conjunta tanto el RT como el RH.

La escala que proponemos de valoración de riesgo de forma conjunta, divide a los pacientes en tres grupos:

- <0 puntos: pacientes en los que el RT era claramente superior al RH, por lo que se podría realizar TP con menor riesgo de complicaciones hemorrágicas
- 0-1 puntos: pacientes en los que el RT y RH estaba más equilibrado y en los que se deberían analizar otros antecedentes clínicos (duración inmovilización, prescripción fármacos concomitantes...) para decidir si prescribir o no TP farmacológica
- >1 punto: pacientes en los que el RH aumenta exponencialmente y en los que se debería evitar la TP farmacológica.

Consideramos que con nuestros datos podríamos complementar y mejorar el conocimiento actual sobre la estratificación de riesgos con el fin de optimizar el uso de la profilaxis tromboembólica.

5.5 Fortalezas y limitaciones del estudio

a) Estudio preliminar

La principal limitación del estudio deriva de su diseño transversal que limita las observaciones hasta el día del corte, sin tener en cuenta el resto de la hospitalización, por lo que puede perderse información relevante. Los datos recogidos se obtuvieron a partir de revisión de historias clínicas y no de entrevista directa, lo que puede dar lugar a pérdida de información. Además, su carácter local y el relativamente escaso número de pacientes incluidos, limita la generalización de sus resultados, la comparación entre subgrupos de pacientes y la obtención de conclusiones en relación a las complicaciones hemorrágicas, añadiendo además que los datos obtenidos a este respecto se obtuvieron tras la revisión de informes de alta, en los que se podía haber obviado algún tipo de información. No obstante, el estudio nos permite realizar un análisis de la situación ante la que nos encontramos y el hecho de que se haya realizado en un único hospital, le da homogeneidad y refleja la práctica clínica local. Finalmente, la principal originalidad de nuestro trabajo reside en la comparación guías clínicas de uso más extendido en nuestro medio, estableciendo la diferente concordancia entre las mismas.

Debido al escaso número de pacientes en la muestra para realizar un análisis de las situaciones en relación a RH y complicaciones hemorrágicas (debido a su baja prevalencia), precisamos de una base de datos mayor para el diseño de la escala conjunta.

b) Fase de desarrollo de la escala de riesgo

La principal fortaleza de nuestro estudio es que el análisis de los datos se realiza sobre una gran base de datos nacional con un elevado número de pacientes médicos hospitalizados (N 1.148.301) procedentes de 250 hospitales incluidos durante el periodo de un año. Esto proporciona una buena estimación de la verdadera incidencia tanto de ETV sintomática como de hemorragia en estos pacientes en nuestro país. También puede ayudar a identificar factores asociados a estas dos entidades.

Sin embargo, también existen algunas limitaciones. En el registro de altas del SNS no se recoge información sobre si los pacientes han recibido o no TP o terapia anticoagulante, lo que puede ser el mayor factor de confusión, pero cabe esperar a la vista de los resultados de otros estudios en los que al introducir la variable TP no se alteraron de manera significativa los riesgos relativos obtenidos^{98,126}, que este factor no debe modificar sustancialmente los resultados. Además tampoco dispone de información sobre el grado y duración de inmovilización, existencia de ETV o hemorragia previa o uso de catéter intravenoso.

En segundo lugar, debemos tener también en cuenta que algunos de los pacientes con ETV en el registro, pueden tener un diagnóstico basado solo en síntomas, sin confirmación objetiva.

Tercero, el registro de las altas del SNS solo aporta datos de ETV desarrollada durante ingreso, los pacientes con ETV después del alta hospitalaria y que fueron tratados ambulatoriamente no son recogidos por lo que la verdadera incidencia de ETV puede ser infraestimada.

Cuarto, la falta de información en el registro de altas de SNS sobre la severidad de la hemorragia puede haber sobrestimado la relevancia clínica de algunos eventos hemorrágicos. Esto es importante porque hay que considerar algunas situaciones como, por ejemplo, que el riesgo de asumir un sangrado leve gastrointestinal podría ser razonable para prevenir un EP fatal. Del mismo modo, el riesgo de asumir una hemorragia intracraneal fatal no sería razonable para prevenir una TVP. Sin embargo, el 3,09% de incidencia de eventos

hemorrágicos en nuestra serie es similar a la obtenida en el registro IMPROVE¹²⁶ y la tasa de letalidad asociada en nuestro estudio (20,8%) fue también similar a la reportada en otros estudios. Además, asumimos que la mayoría de los eventos hemorrágicos referidos fueron al menos clínicamente relevantes al aparecer reflejados en el informe clínico.

En quinto lugar, no podemos asumir una causalidad entre ETV o hemorragia y muerte, debido a que ambas situaciones ocurren de forma más común en paciente severamente enfermos que fallecen por causas desconocidas.

En sexto y último lugar, teniendo en cuenta que utilizamos una base de datos administrativa, nuestro estudio permite generar una hipótesis pero requiere una validación externa en una corte de pacientes prospectiva.

En resumen, hemos compuesto una escala de riesgo basada en variables documentadas al ingreso hospitalario que pueden identificar los pacientes con diferentes ratios entre la incidencia de hemorragia y ETV, dividiéndolos en tres subgrupos para la ayuda de la toma de decisiones sobre la TP.

6. CONCLUSIONES

1. La escala de valoración conjunta del riesgo trombótico y hemorrágico desarrollada en el presente trabajo permite detectar al ingreso hospitalario los pacientes médicos que presentan simultáneamente un alto riesgo trombótico y hemorrágico, demostrando ser una herramienta útil para la optimización de la tromboprofilaxis.
2. En los pacientes médicos hospitalizados, la incidencia de hemorragia es 2,6 veces más frecuente que la incidencia de enfermedad tromboembólica sintomática y muchos de los factores predictores de hemorragia observados lo son a su vez de trombosis venosa.
3. La cumplimentación de la profilaxis trombótica según las recomendaciones de las actuales guías es inadecuada en alrededor de un cuarto de la población estudiada, siendo estos resultados ligeramente mejores que los observados en estudios anteriores.
4. El grado de acuerdo entre las diferentes escalas de valoración del riesgo trombótico es variable. La mejor concordancia se observó entre las escalas PRETEMED, ACCP y Padua, siendo inferior con la escala IMPROVE, si bien la escala PRETEMED tiende a sobrestimar el riesgo trombótico al contemplar más factores de riesgo.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins I, Eldor A, Janbon C, et al. A Comparison of Enoxaparin With Placebo for the Prevention of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients. Prophylaxis in Medical Patients With Enoxaparin Study Group. *N Eng J Med* 1999; 341:793-800.
2. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ, et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; 110:874-9.
3. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lasen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2006; 332:325-9.
4. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-Analysis: Anticoagulant Prophylaxis to Prevent Symptomatic Venous Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients. *Ann Intern Med* 2007; 146:278-88.
5. Lloyd NS, Douketis JD, Moinuddin I, Lim W, Crowther MA. Anticoagulant prophylaxis to prevent asymptomatic deep vein thrombosis in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 405-14.
6. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al; ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008; 371:387-94.
7. Stein PD, Huang H, Afzal A, Noor HA. Incidence of acute pulmonary embolism in a general hospital: relation to age, sex, and race. *Chest* 1999; 116:909-13.
8. Fowkes FJ, Price JF, Fowkes FG. Incidence of Diagnosed Deep Vein Thrombosis in the General Population: Systematic Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25:1-5.
9. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003; 90:446-55.
10. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991; 151:933-8.

11. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-Year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158:585-93.
12. Cushman M, Tsai AW, White RH, Hebert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004; 117:19-25.
13. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 4-8.
14. Stein PD, Matta F. Epidemiology and incidence: the scope of the problem and risk factors for development of venous thromboembolism. *Clin Chest Med* 2010; 31: 611-28.
15. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1626 patients. *Haematologica* 2007; 92:199-205.
16. Kahn SR. How I treat postthrombotic syndrome. *Blood* 2009; 114:4624-31.
17. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007; 5:692-9.
18. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBO Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000; 83:657-60.
19. Huerta C, Johansson S, Wallander MA, Garcia Rodriguez LA. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. *Arch Intern Med* 2007; 167:935-43.
20. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcellus JJ, Bergqvist D, Brecht JG. VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE), et al. Venous thromboembolism in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98:756-64.
21. Guijarro R, San Roman CM, Perelló JJ, Nuño E. A study of hospital discharges for venous thromboembolism in the south of Spain. An analysis of 19,170 cases from a regional database from 1998 to 2001. *Eur J Intern Med* 2005; 16:279-86.

22. Guijarro Merino R, Montes Santiago J, San Román Terán CM. Epidemiología Hospitalaria de la Enfermedad Tromboembólica Venosa en España. *Med Clin (Barc)* 2008; 131(Supl 2):2-9.
23. de Miguel-Díez J, Jiménez García R, Jiménez D, Monreal M, Guijarro R, Otero R, et al. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. *Eur Respir J* 2014; 44:942-50.
24. Barba R, Zapatero A, Losa JE, Marco J, Plaza S, Canora J, et al. Venous thromboembolism in acutely ill hospitalized patients. *Thromb Res* 2010; 126:276-9.
25. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12: 464-74.
26. Heit JA. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost* 2005; 3:1611-7.
27. Spencer FA, Emery C, Lessard D, Anderson F, Emani S, Aragam J, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med* 2006; 21:722-7.
28. Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA, Kiefe CI, Spencer FA. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985-2009). *Am J Med* 2014; 127:829-39.
29. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133 (Suppl):381S-453S.
30. Bergmann, JF, Cohen AT, Tapson, VF, Godhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in hospitalised medically ill patients. *Thromb Haemost* 2010; 103:736-48.
31. Fanikos J, Piazza G, Zayaruzny M, Goldhaber SZ. Long-term complications of medical patients with hospital-acquired venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2009; 102:688-93.
32. Piazza G, Fanikos J, Zayaruzny M, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism events in hospitalised medical patients. *Thromb Haemost* 2009; 102:505-10.
33. Shojania KG, Duncan BW, McDonald KM, Wachter RM, Markowitz AJ. Making health care safer: a critical analysis of patient safety practices. *Evidence Report Technology Assessment* 2011; 43:1-668.

34. Tapson VF, Hyers TM, Waldo AL, Ballard DJ, Becker RC, Caprini JA, et al. Antithrombotic therapy practices in US hospitals in an era of practice guidelines. *Arch Intern Med* 2005; 165:1458-64.
35. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 1989; 82:203-5.
36. Alikhan R, Peters F, Wilmott R, Cohen AT. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients:a necropsy review. *J Clin Pathol* 2004; 57:1254-7.
37. Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JJ, Bergmann JF, Haas S, Merli GJ, et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost* 2005; 94:750-9.
38. Piazza G, Seddighzadeh A, Goldhaber SZ. Double trouble for 2609 hospitalized medical patients who developed deep vein thrombosis: prophylaxis omitted more often and pulmonary embolism more frequent. *Chest* 2007; 132:554-61.
39. Hull RD, Pineo GF. Prophylaxis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Med Clin N Am* 1998; 82:477-93.
40. Alikhan R, Spyropoulos AC. Epidemiology of venous thromboembolism in cardiorespiratory and infectious disease. *Am J Med* 2008; 121:935-42.
41. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125:1-7.
42. Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, Rossi L, Marchiori A, Piccioli A, et al. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica* 1997; 82:423-8.
43. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350:2257-64.
44. Belch JJ, Lowe GD, Ward AG, Forbes CD, Prentice CR. Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott Med J* 1981; 26:115-7.
45. Dahan R, Houlbert D, Caulin C, Cuzin E, Viltart C, Woler M, et al. Prevention of deep vein thrombosis in elderly medical in-patients by a low molecular weight heparin: a randomized double blind trial. *Haemostasis* 1986; 16:159-64.

46. Ibarra-Pérez C, Lau-Cortes E, Colmenero-Zubiate S, Arévila-Ceballos N, Fong JH, Sánchez-Martínez R, et al. Prevalence and prevention of deep venous thrombosis of the lower extremities in high-risk pulmonary patients. *Angiology* 1988; 39:505-13.
47. Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, Simmoneau G, Bedock B, Feissel M, et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1109-14.
48. Mahé I, Bergmann JF, d'Azemar P, Vaissie JJ, Caulin C. Lack of effect of a low-molecular-weight heparin (nadroparin) on mortality in bedridden medical inpatients: a prospective randomised double-blind study. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61:347-51.
49. Lederle FA, Sacks JM, Fiore L, Landefeld CS, Steinberg N, Peters RW, et al. The prophylaxis of medical patients for thromboembolism pilot study. *Am J Med* 2006; 119:54-9.
50. Roth-Yelinek, B. Venous thromboembolism prophylaxis of acutely ill hospitalized medical patients. Are we under-treating our patients? *Eur J Intern Med* 2012; 23: 236-9.
51. Berger J, Eikelboom JW, Quinlan DJ, Guyatt G, Buller HR, Sobrieraj-Teague M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis: do trial results enable clinicians and patients to evaluate whether the benefits justify the risk? Proceedings of an AD Hoc Working Group Meeting. *J Thromb Haemost* 2013; 11:778-82.
52. Francis CW. Prophylaxis for thromboembolism in hospitalized medical patients. *N Engl J Med* 2007; 356:1438-44.
53. Wein L, Wein S, Haas SJ, Shaw J, Krum H. Pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167:1476-86.
54. Själander A, Jansson JH, Bergqvist D, Eriksson H, Carlberg B, Svensson P. Efficacy and safety of anticoagulant prophylaxis to prevent venous thromboembolism in acutely ill medical inpatients: a meta-analysis. *J Intern Med* 2008; 263:52-60.
55. Alikhan R, Bedenis R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in general medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7:5:CD003747. doi: 10.1002/14651858.CD003747.pub4.

56. Lederle FA, Zylla D, Mc Donald R, Wilt TJ. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients and those with stroke: a background review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med* 2011; 155:602-15.
57. Streiff MB, Lau BD. Thromboprophylaxis in nonsurgical patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012:631-7.
58. Spyropoulos AC, Lin J. Direct medical costs of venous thromboembolism and subsequent hospital readmission rates: an administrative claims analysis from 30 managed care organizations. *J Manag Care Pharm* 2017; 13:475-86.
59. Deitelzweig SB, Becker R, Lin J, Benner J. Comparison of two-year outcomes and costs of prophylaxis in medical patients at risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2008; 100:810-20.
60. Offord R, Lloyd AC, Anderson P, Bearne A. Economic evaluation of enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Pharm World Sci* 2004; 26:214-20.
61. Amin AN, Lin J, Johnson BH, Schulman KL. Clinical and economic outcomes with appropriate or partial prophylaxis. *Thromb Res* 2010; 125:513-7.
62. Merli G, Ferrufino CP, Lin J, Hussein M, Battleman D. Hospital-based costs associated with venous thromboembolism prophylaxis regimens. *J Thromb Thrombolysis* 2010; 29:449-58.
63. Huang W, Anderson FA, Rushton-Smith SK, Cohen AT. Impact of thromboprophylaxis across the US acute care setting. *Plos One* 2015; 10:1-15.
64. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002; 162:1245-8.
65. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med* 2000; 160:3415-20.
66. Medrano Ortega FJ, Navarro Puerto A, Vidal Serrano S, Alonso Ortiz del Río C, Gutiérrez Tous R, Martín León I, et al. Guía PRETEMED 2007 sobre prevención de enfermedad tromboembólica venosa en patología médica. Córdoba: SADEMI; 2007. http://www.sademi.com/actividades/publicaciones/guia_medica_pretemed_2007.pdf

67. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guideline Development Methods: Information for National Collaborating Centres and Guideline Developers. [Internet]. London: NICE. 2006. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=4229> 50
68. GRADE working group. Grading of Recommendations of Assessment Development and Evaluations. [Internet]. Disponible en: <http://www.gradeworkinggroup.org/>
69. Kahn S, Lim W, Dunn A, Cushman M, Dentali F, Alk EA, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141(2 Suppl):195S-226S.
70. Kucher N, Koo S, Quiroz R, Cooper JM, Paterno MD, Soukonnikov B, et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. N Engl J Med 2005; 352:969-77.
71. Cardiovascular Disease Educational and Research Trust. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). Int Angiol 2006; 25:101-61.
72. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost 2010; 8:2450-7.
73. Dobromirski M, Cohen AT. How I manage venous thromboembolism risk in hospitalized medical patients. Blood 2012; 120:1562-9.
74. Beemath A, Stein PD, Skaf E, Al Sibae MR, Alesh I. Risk of venous thromboembolism in patients hospitalized with heart failure. Am J Cardiol 2006; 98:793-5.
75. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX study. Arch Intern Med 2004; 164:963-8.
76. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. Lancet 2010; 375:657-63.
77. Matta F, Singala R, Yaekoub AY, Naijar R, Stein PD. Risk of venous thromboembolism with rheumatoid arthritis. Thromb Haemost 2009; 101:134-8.

78. Fox EA, Kahn SR. The relationship between inflammation and venous thrombosis: a systematic review of clinical studies. *Thromb Haemost* 2005; 94:362-5.
79. Manly Da, Boles J, Mackman N. Role os tissue factor in venous thrombosis. *Annu Rev Physiol* 2011; 73:515-25.
80. Furie B, Furie BC. Mechanism of thrombus formation. *N Engl J Med* 2008; 359: 938-49.
81. Cimmino G, D'Amico C, Vaccaro V, D'Anna M, Golino P. The missing link between atherosclerosis, inflammation and thrombosis:is it tissue factor? *Expert Rev Cardiovascular Ther* 2011; 9:517-23.
82. Kröger K, Weiland D, Ose C, Neumann N, Weiss S, Hirsch C, et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol* 2006; 17:297-303.
83. Luxembourg B, Schmitt J, Humpich M, Glowatzki M, Dressler D, Seifried E, et al. Cardiovascular risk factors in idiopathic compared to risk-associated venous thrmboembolism: a focus on fibrinogen, factor VIII, and high-sensibity C-reactive protein (hs-CRP). *Thromb Haemost* 2009; 102:668-75.
84. Timp JF, Raekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013; 122:1712-23.
85. Braekkan SK, Borch KH, Mathiesen EB, Njolstad I, Wilsgaard T, Hansen JB. Body height and risk of venous thromboembolism: The Tromso Study. *Am J Epidemiol* 2010; 171:1109-15.
86. Qaseem A, Chou R, Humphrey LL, Starkey M, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized patients: a clinical practice guideline from de American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2011; 155:625-32.
87. Bahl V, Hu HM, Henke PK, Wakefield TW, Campbell DA Jr, Caprini JA. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. *Ann Surg* 2010; 251:344-50.
88. Haas S, Spyropoulos AC. Primary prevention of venous thromboembolism in long-term care: identifying and managing the risk. *Clin Appl Thromb Hemost* 2008; 14: 149-58.
89. Zakai NA, Wright J, Cushman M. Risk factors for venous thromboembolism in medical inpatients:validation of a thrombosis risk score. *J Thromb Haemost* 2004; 2:2156-61.

90. Hill J, Treasure T. Reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010; 340:95.
91. National Institute for Health and Clinical Excellence. Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep venous thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. [Online].; NICE, 2010 [cited 2015 Octubre. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG92/NICEGuidance/pdf/English>.
92. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SING 122: prevention and management of venous thromboembolism. a national clinical guideline. [Online].; SIGN, 2010 [cited 2015 Octubre. Disponible en: www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/122/index.html.
93. Spyropoulos AC, Anderson FA Jr, Fitzgerald G, Decousus H, Pini M, Chong BH, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest* 2011; 140:706-14.
94. Waller SC, Stevens SM, Jones JP, Lloyd JF, Evans RS, Aston VT, et al. Derivation and validation of a simple model to identify venous thromboembolism risk in medical patients. *Am J Med* 2011; 124:947-954.
95. Navarro-Puerto MA, Vidal Serrano S, Santos Lozano JM, Gómez Herreros R, Marín León I. Guías clínicas para la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en ancianos. *Med Clin (Barc)* 2010; 135:237-8.
96. Tapson VF, Decousus H, Pini M, Chong BH, Froehlich JB, Monreal M, et al; IMPROVE investigators. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. *Chest* 2007; 132:936-45.
97. Woller SC, Stevens SM, Jones JP, Lloyd JF, Evans RS, Aston VT, et al. Derivation and validation of a simple model to identify venous thromboembolism risk in medical patients. *Am J Med* 2011; 124:947-54.
98. Zakai NA, Callas PW, Repp AB, Cushman M. Venous thrombosis risk assessment in medical inpatients: the medical inpatients and thrombosis (MITH) study. *J Thromb Haemost* 2013; 11:634-41.
99. Urbankova J, Quiroz R, Kucher N, Goldhaber SZ. Intermittent pneumatic compression and deep vein thrombosis prevention. A meta-analysis in postoperative patients. *Thromb Haemost* 2005; 94:1181-5.

100. Roderick P, Ferris G, Wilson K, Hallas H, Jackson D, Collins R, et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. *Health Technol Asses* 2005; 9:iii-iv, ix-x, 1-78.
101. Kierkegaard A, Norgren L. Graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis in patients with acute myocardial infraction. *Eur Heart J* 1993; 14:1365-8.
102. Dennis M, Sandercock PA, Reid J, Graham C, Murray G, Venables G, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373:1958-65.
103. Muir KW, Watt A, Baxter G, Groset DG, Lees KR. Randomized trial of graded compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. *QJM* 2000; 93:359-64.
104. CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trial Collaboration. Thigh-length versus below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 153:553-62.
105. CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trials Collaboration, Dennis M, Sandercock P, Reid J, Graham C, Forbes J, Murray G. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382:516-24.
106. Spencer FA, Lessard D, Emery C, Reed G, Goldberg RJ. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med* 2007; 167:1471-5.
107. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Nicol P, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 153:8-18.
108. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, Merli G, Knabb RM, et al. Apixaban versus Enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med* 2011; 365:2167-77.

109. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013; 368:513-23.
110. Piazza G, Anderson FA, Ortel TL, Cox MJ, Rosenberg DJ, Rahimian S, et al. Randomized trial of physician alerts for thromboprophylaxis after discharge. *Am J Med* 2013; 126:435-42.
111. Sharma A, Chatterjee S, Lichstein E, Mukherjee D. Extended thromboprophylaxis for medically ill patients with decreased mobility: does it improve outcomes? *J Thromb Haemost* 2012; 10:2053-60.
112. Amin A, Stemkowski S, Lin J, Yang G. Thromboprophylaxis rates in US medical centers: success or failure? *J Thromb Haemost* 2007; 5:1610-6.
113. Kahn SR, Panju A, Geerts W, Pineo JF, Desjardins L, Turpie AG, et al. Multicenter evaluation of the use of venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients in Canada. *Thromb Res* 2007; 119:145-55.
114. Amin A, Spyropoulos AC, Dobesh P, Shorr A, Hussein M, Mozaffari E, et al. Are hospitals delivering appropriate VTE prevention? The venous thromboembolism study to assess the rate of thromboembolism (VTE start). *J Thromb Thrombolysis* 2010; 29:326-39.
115. Chopard P, Dörffler-Melly J, Hess U, Wuillemin WA, Hayoz D, Gallino A, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients: definite need for improvement. *J Intern Med* 2005; 257:352-7.
116. Vazquez F, Watman R, Tabares A, Gumpel C, Baldessari E, Vilaseca AB, et al. Risk of venous thromboembolism disease and adequacy of prophylaxis in hospitalized patients in Argentina: a multicentric cross-sectional study. *Thromb J* 2014; 12:15.
117. Bosson JL, Pouchain D, Bergmann JF. A prospective observational study of a cohort of outpatients with an acute medical event and reduced mobility: incidence of symptomatic thromboembolism and description of thromboprophylaxis practices. *J Intern Med* 2006; 260:168-76.
118. Lawall H, Hoffmanns W, Hoffmanns P, Rapp U, Ames M, Pira A, et al. Prevalence of deep vein thrombosis (DVT) in non-surgical patients at hospital admission. *Thromb Haemost* 2007; 98:765-70.

119. Nieto JA. Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa y profilaxis antitrombótica en los pacientes ingresados en hospitales españoles (estudio ENDORSE). *Med Clin (Barc)* 2009; 133:1-7.
120. Borobia AM, Fernández Capitán C, Iniesta Arandia N, García de Paso P, Valero Recio J, Bizighescu M, et al. Riesgo de enfermedad tromboembólica y estudio de utilización de tromboprofilaxis en pacientes médicos hospitalizados y al alta hospitalaria. *Rev Clin Esp* 2009; 209:15-20.
121. Villar Fernández I, Urbietta Sanz E, Arenere Mendoza M, López Larramona G, Marcilla Córdoba F, Rabanaque Hernández MJ, et al. Evaluación de la utilización de heparinas de bajo peso molecular como profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes de Medicina Interna. *Farm Hosp* 2004; 28:402-9.
122. Monreal M, Kakkar AK, Caprini JA, Barba R, Uresandi F, Valle R, et al. The outcome after treatment of venous thromboembolism is different in surgical and acutely ill medical patients. Findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost* 2004; 2:1892-8.
123. Pedrajas JM. Tromboprofilaxis en el paciente médico. Cuanto más ¿mejor? *Rev Clin Esp* 2015; 215:165-6.
124. Pai M, Lloyd NS, Cheng J, Thabane L, Spencer FA, Cook DJ, et al. Strategies to enhance venous thromboprophylaxis in hospitalized medical patients (SENTRY): a pilot cluster randomized trial. *Implementation Science* 2013; 8: 1-11.
125. Edelsberg J, Hagiwara M, Taneja C, Oster C. Risk of venous thromboembolism among hospitalized medically ill patients. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63:16-22.
126. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, Chong BH, Froehlich JB, Kakkar AK, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients. Findings from IMPROVE Investigators. *Chest* 2011; 139:69-79.
127. Douketis JD. Prevention of venous thromboembolism in hospitalized medical patients: addressing some practical questions. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 381-8.
128. Fanikos J, Grasso-Correnti N, Shah R, Kucher N, Goldhaber SZ, Correnti GN. Major bleeding complications in a specialized anticoagulation service. *Am J Cardiol* 2005; 96:595-8.

129. Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the - scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3:692-4.
130. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN; American College of Chest Physicians. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence- Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl):257S-98S.
131. Nieto JA, Solano R, Ruiz-Ribó MD, Ruiz-Giménez M, Prandoni P, Kearon C, et al. Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost* 2010; 8:1216-22.
132. Nieto JA, Camara T, Camacho I, MEDITROM Investigators. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients. A retrospective multicenter study. *Eur J Intern Med* 2014; 25:717-23.
133. Ruíz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz AL, et al; RIETE Investigators. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008; 100:26-31.
134. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane D. Comparative analysis of the HAS-BLED score with other bleeding risk scores, using estimates of net reclassification improvement and integrated discrimination improvement. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:1398-9.
135. Laporte S, Mismetti P, Decousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al; RIETE Investigators. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15520 patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE Registry. *Circulation* 2008; 117:1711-6.
136. Kuijter PM, Hutten BA, Prins MH, Büller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1999; 159:457-60.
137. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105:91-9.

138. Nieto JA, Solano R, Trapero N, Ruiz-Giménez N, Fernández-Capitán C, Valero B, et al. Validation of a score for predicting fatal bleeding in patients receiving anticoagulation for venous thromboembolism. *Thromb Res* 2013; 132:175-9.
139. Nieto JA, Camara T, Gonzalez-Higueras E, Ruiz-Giménez N, Guijarro R, Marchena PJ, et al. Clinical outcome of patients with major bleeding after venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008; 100:789-96.
140. Poli D, Antonucci E, Grifoni E, Abbate R, Gesini GF, Prisco D. Bleeding risk during oral anticoagulation in atrial fibrillation patients older than 80 years. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:999-1002.
141. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation en atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009; 151:297-305.
142. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulant therapy-who is at risk, and how best ti identify such patients. *Thromb Haemost* 2009; 102:268-78.
143. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical clasification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006; 151:713-9.
144. Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, Kresowik TF, Hou Q, Ellerbeck EF. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *Chest* 2006; 130:1390-6.
145. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to asses 1-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138:1093-100.
146. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:395-401.
147. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infraction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006; 333:1091-4.

148. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, et al; TIMACS Investigators. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 360:2165-75.
149. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, et al; Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28:1598-660.
150. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GY. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:861-7.
151. Seet RC, Rabinstein AA, Christianson TJ, Petty GW, Brown RD Jr. Bleeding complications associated with warfarin treatment in ischemic stroke patients with atrial fibrillation: a population-based cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22:561-9.
152. Gallego P, Roldan V, Torregosa JM, Galvez J, Valdes M, Vicente V, et al. Relation of the HAS-BLED bleeding risk score to major bleeding, cardiovascular events, and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5:312-8.
153. Lip GY, Lin HJ, Hsu HC, Su TC, Chen MF, Lee YT, et al. Comparative assessment of the HAS-BLED score with other published bleeding risk scoring schemes, for intracranial haemorrhage risk in a non-atrial fibrillation population: The Clin-Shan Community Cohort Study. *Int J Cardiol* 2013; 168: 1832-6.
154. Smith JG, Wieloch M, Koul S, Braun OO, Lumsden J, Rydell E, et al. Triple antithrombotic therapy following an acute coronary syndrome: prevalence, outcomes and prognostic utility of the HAS-BLED score. *EuroIntervention* 2012; 8:672-8.
155. Omran H, Bauersachs R, Rubenacker S, Goss F, Hammerstingl C. The HAS-BLED score predicts bleedings during bridging of chronic oral anticoagulation. Results from the national multicentre BNK Online bRiDging REGistRy (BORDER). *Thromb Haemost* 2012; 108:65-73.

156. Poli D, Antonucci E, Testa S, Cosmi B, Palareti G, Ageno W. The predictive ability of bleeding risk stratification models in very old patients on vitamin K antagonist treatment for venous thromboembolism: results of the prospective collaborative EPICA study. *J Thromb Haemost* 2013; 11:1053-8.
157. Donze J, Rodondi N, Waeber G, Monney P, Cornuz J, Aujesky D. Scores to predict major bleeding risk during oral anticoagulation therapy: a prospective validation study. *Am J Med* 2012; 125:1095-102.
158. Burgess S, Crown N, Louzada ML, Dresser G, Kim RB, Lazo-Langner A. Clinical performance of bleeding risk scores for predicting major and clinically relevant non-major bleeding events in patients receiving warfarin. *J Thromb Haemost* 2013; 11:1647-54.
159. Kooiman J, van Hagen N, Iglesias Del Sol A, Planken EV, Lip GY, van der Meer FJ, et al. The HAS- BLED score identifies patients with acute venous thromboembolism at high risk of major bleeding complications during the first six months of anticoagulant treatment. *PLoS One* 2015; 10: p. e0122520. doi:10.1371/journal.pone.0122520.
160. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349:631-9.
161. Wells PS, Forgie MA, Simms M, Greene A, Touchie D, Lewis G, et al. The outpatient bleeding risk index: validation of a tool for predicting bleeding rates in patients treated for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2003; 163:917-20.
162. Scherz N, Mean M, Limacher A, Righini M, Jaeger K, Beer HJ, et al. Prospective, multicenter validation of prediction scores for major bleeding in elderly patients with venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 435-43.
163. Dahri K, Loewen P. The risk of bleeding with warfarin: A systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. *Thromb Haemost* 2007; 98:980-7.
164. International classification of diseases. IX revision, clinical modification. Washington DC: Public Health Service, US Dept of Health and Human Services. 1988.

165. Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud, Ministerio de Sanidad y Consumo. Indicadores de buenas prácticas sobre seguridad del paciente. Resultados de su medición en una muestra de hospitales del Sistema Nacional de Salud español. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. 2008; Disponible en: http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/ec03_doc.htm.
166. Carrier M, Khroana AA, Moretto P, Le Gal G, Karp R, Zwicker JI. Lack of evidence to support thromboprophylaxis in hospitalized medical patients with cancer. *Am J Med* 2014; 127:82-6.
167. Flanders SA, Greene MT, Grant P, Kaatz S, Paje D, Lee B, et al. Hospital performance for pharmacological venous thromboembolism prophylaxis and rate of venous thromboembolism. A cohort study. *JAMA Intern Med* 2014; 174:1577-84.
168. Navarro Puerto MA, Medrano Ortega FJ, Izquierdo Guerrero R, Calderón Sandubete E, Buzón-Barrera ML, Marín-León I, et al; en nombre del grupo colaborativo PRETEMED. Adecuación de tromboprofilaxis en pacientes médicos hospitalizados en Andalucía. Estudio multicéntrico. *Rev Clin Esp* 2015; 215:141-7.
169. Cohen AT, Harrington R, Goldhaber SZ, Hull R, Gibson CM, Hernandez AF, et al. The design and rationale for the acute medically ill venous thromboembolism prevention with extended duration betrixaban (APEX) study. *Am Heart J* 2014; 167:335-41.
170. Nendaz MR, Chopard P, Lovis C, Kucher N, Asmis LM, Dörffler J, et al. Adequacy of venous thromboprophylaxis in acutely ill medical patients (IMPART): multisite comparison of a different decision support systems. *J Thromb Haemost* 2010; 8:1230-4.
171. Lecumberri R, Marqués M, Díaz-Navarraz MT, Panizo E, Toledo J, García-Mouriz A, et al. Maintained effectiveness of an electronic alert system to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *Thromb Haemost* 2008; 100:669-704.
172. Vervacke A, Lorent S, Motte S. Improved venous thromboembolism prophylaxis by pharmacist-driven interventions in acutely ill medical patients in Belgium. *Int J Clin Pharm* 2014; 36:1007-13.
173. Dexter PR, Perkins S, Overhage JM, Maharry K, Kohler RB, McDonald CJ. A computerized reminder system to increase the use of preventive care for hospitalized patients. *N Engl J Med* 2001; 345:965-70.

174. Piazza G, Goldhaber SZ. Computerized decision support for the cardiovascular clinician: applications for venous thromboembolism prevention and beyond. *Circulation* 2009; 120:1133-7.
175. Stevens SM, Douketis JD. Deep vein thrombosis prophylaxis in hospitalized medical patients: current recommendations, general rates of implementation, and initiatives for improvement. *Clin Chest Med* 2010; 31:675-89.
176. Lecumberri M, Marques M, Panizo E, Alfonso A, García-Mouriz A, Gil-Bazo I, et al. High incidence of venous thromboembolism despite electronic alerts for thromboprophylaxis in hospitalised cancer patients. *Thromb Haemost* 2013; 110:184-90.
177. Streiff MB, Carolan HT, Hobson DB, Kraus PS, Holzmueeller CG, Demski R, et al. Lessons from Johns Hopkins multidisciplinary venous thromboembolism prevention collaborative. *BMJ* 2012; 344:3935.
178. Rivero L, García-Contreras R, Guil M, Briones E, Martín I, Varela JM, et al. Efecto de la difusión de la guía PRETEMED sobre profilaxis de ETV en pacientes ingresados en servicios de Medicina Interna. *Rev Clin Esp* 2007; 207 Suppl 5:226.
179. Tooher R, Middleton P, Pham C, Fitridge R, Rowe S, Babidge W, et al. A systematic review of strategies to improve prophylaxis for venous thromboembolism in hospitals. *Ann Surg* 2005; 241:397-415.
180. Lorenzo-Pinto A, García-Sánchez R, Pascual Izquierdo C, Durán-García ME, Castuera-Gil AI, Anduenza-Lillo JA, et al. Impact of the ENDORSE study results on thromboprophylaxis prescribing patterns in medical patients attending the Emergency Department. *Int J Clin Pract* 2015; 69:81-6.
181. Camerota AJ, Katz ML, White JV. Why does prophylaxis with external pneumatic compression for deep vein thrombosis fail? *Am J Surg* 1992; 164:265-8.
182. Cornwell EE, Chang D, Velmahos G, Jindal A, Baker D, Phillips J, et al. Compliance with sequential compression device prophylaxis in at-risk trauma patients: a prospective analysis. *Am Surg* 2002; 68:470-3.
183. Bath PM, England TJ. Thigh-length compression stockings and DVT after stroke. *Lancet* 2009; 373:1923-4.

184. Streiff MB, Brandy JP, Grant AM, Grosse SD, Wong B, Popovic T. CDC Grand Rounds: preventing hospital-associated venous thromboembolism. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2014; 63:190-3.
185. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PloS Med* 2012; 9:e1001275.
186. Khroana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism among ambulatory high-risk patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer* 2013; 119:648-55.
187. Goldhaber SZ. Newly diagnosed venous thromboembolism: which patients will bleed after anticoagulation is initiated? *Thromb Haemost* 2008; 100:5-6.
188. Hoon Tay, K, Lip, GYH, Lane DA. Can we IMPROVE bleeding risk assessment for acutelu ill, hospitalized medical patients? *Chest* 2011; 139:10-13.
189. Lacut K, Bressollette L, Le Gal G, Etienne E, De Tinteniach A, Renault A, et al. VICTORIAh (Venous Intermittent Compression and Thrombosis Occurrence Related to Intra-cerebral Acute hemorrhage) Investigators. Prevention of venous thromboembolism in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2005; 65:865-9.

8. ANEXO:

ACRÓNIMOS

Por orden alfabético:

ACCP: American College of Chest Physicians

ACV: Accidente cerebrovascular

CVC: Catéter venoso central

DM: diabetes mellitus

EII: enfermedad inflamatoria intestinal

EP: Embolia pulmonar

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ETV: Enfermedad tromboembólica venosa

FA: fibrilación auricular

FR: Factor/factores de riesgo

GPC: Guía de práctica clínica

HBPM: heparina de bajo peso molecular

HNF: heparina no fraccionada

HR: Hazard ratio

IAM: infarto agudo de miocardio

IC: intervalo confianza

ICD: International Classification of Diseases

IMC: índice de masa corporal

IMPROVE: International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism

InC: insuficiencia cardíaca

INR: International normalized ratio

NNT: número necesario a tratar

NNH: number needed to harm

NYHA: New York Heart Association

OR: Odds ratio

QT: Quimioterapia

RA: Riesgo ajustado

RH: Riesgo hemorrágico

RIETE: Registro Informatizado de pacientes con Enfermedad Tromboembólica

RR: Riesgo relativo

RRA: Reducción del riesgo absoluto

RRR: Reducción del riesgo relativo

RT: Riesgo trombótico

SNS: Sistema Nacional de Salud

TAS y TAD: Presión arterial sistólica y diastólica

TP: Trombopprofilaxis

TVP: Trombosis venosa profunda

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

9. ANEXO:

PUBLICACIONES

RELACIONADAS

Parte de los resultados obtenidos en este trabajo han sido publicados en las siguientes revistas científicas:

- Gallardo P, Guijarro R, Vallejo V, Sánchez D, Villalobos A, Perelló JI, et al. Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes hospitalizados no quirúrgicos. Grado de acuerdo entre la guía PRETEMED y las recomendaciones de la VIII conferencia del American College of Chest Physicians. Med Clin (Barc) 2012;139:467-72.
- Réplica: Profilaxis tromboembólica y seguridad del paciente (carta al editor) Gallardo Jiménez, P, Guijarro Merino, R, Villalobos Sánchez, A, Gómez-Huelgas, R. Med Clin (Barc) 2012;139(2):89.
- Guijarro R, San Roman C, Arcelus JA, Montes-Santiago J, Gómez-Huelgas R, Gallardo P, Monreal M. Bleeding and venous thromboembolism in acutely ill hospitalized medical patients. Findings from the Spanish National Discharge Database. Eur J Intern Med 2014;25(2):137-41



MEDICINA CLÍNICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Original

Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes hospitalizados no quirúrgicos. Grado de acuerdo entre la guía PRETEMED y las recomendaciones de la VIII conferencia del *American College of Chest Physicians*

Patricia Gallardo Jiménez*, Ricardo Guijarro Merino, Verónica Vallejo Herrera, David Sánchez Morales, Aurora Villalobos Sánchez, Juan Ignacio Perelló González-Moreno y Ricardo Gómez-Huelgas

Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de mayo de 2011
Aceptado el 12 de julio de 2011
On-line el 26 de octubre de 2011

Palabras clave:

Enfermedad tromboembólica venosa
Tromboprofilaxis
Trombosis venosa profunda
Embolismo pulmonar
Pacientes médicos hospitalizados

RESUMEN

Fundamento y objetivo: El objetivo de este estudio es evaluar el grado de adecuación de tromboprofilaxis en pacientes médicos hospitalizados aplicando 2 guías de práctica clínica y analizar el grado de acuerdo entre ambas.

Pacientes y método: Estudio de corte transversal en servicios médicos de un hospital de tercer nivel. Calculamos el riesgo tromboembólico y la adecuación de tromboprofilaxis aplicando las recomendaciones de la VIII conferencia de la *American College of Chest Physicians* (ACCP) y la Guía de Profilaxis de Patología Tromboembólica en Patología Médica (PRETEMED), así como su concordancia.

Resultados: Se analizaron 128 pacientes. Según la guía PRETEMED, el 34,4% de los pacientes tenían riesgo bajo, un 6,3% moderado y un 59,4% alto; la tromboprofilaxis fue adecuada en el 72,7% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 64,4-79,9), fueron infratratados el 18,8% (IC 95% 12,7-26,2) y sobretratados el 8,6% (IC 95% 4,6-14,4). Según las recomendaciones de la ACCP, un 50% tenían bajo riesgo y un 50% alto; la tromboprofilaxis fue adecuada en el 74,2% (IC 95% 66,1-81,2), fueron infratratados el 10,9% (IC 95% 6,4-17,3) y sobretratados el 14,8% (IC 95% 9,4-21,8). Agrupando el riesgo PRETEMED en bajo o moderado-alto frente a riesgo ACCP bajo o alto, el índice de concordancia entre guías fue de 0,68 (IC 95% 0,56-0,81). Agrupando el riesgo PRETEMED en bajo-moderado o alto frente a riesgo ACCP bajo o alto el índice de concordancia fue de 0,81 (IC 95% 0,71-0,91).

Conclusiones: Alrededor de un cuarto de los pacientes médicos hospitalizados no recibieron tromboprofilaxis adecuada, demostrándose un importante margen de mejora. La guía PRETEMED y los criterios de la ACCP presentan diferencias en la valoración del riesgo debido principalmente a que PRETEMED sobrestima el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa al contemplar más factores de riesgo.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Assessment of venous thromboembolism risk in hospitalized medical patients. Concordance between PRETEMED guide and the recommendations of the VIII conference of the American College of Chest Physicians

ABSTRACT

Background and objective: The aim of this study is to evaluate the use of venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients using 2 clinical practice guidelines and to analyze the agreement between them.

Patients and methods: Cross-sectional study of medical services in a third level hospital. We calculated the thromboembolic risk and the thromboprofilaxis adequacy by implementing the recommendations of VIII conference of the American College of Chest Physicians (ACCP) and PRETEMED guide as well as their agreement.

Keywords:

Venous thromboembolism
Prophylaxis
Deep venous thrombosis
Pulmonary embolism
Hospitalized medical patients

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: patry31881@hotmail.com (P. Gallardo Jiménez).

Results: One hundred and twenty eight patients were included in the study. According to the PRETEMED guide, 34.4% of patients were low risk, 6.3% moderate and 59.4% high, with appropriate prophylaxis in 72.7% of patients (CI95%: 64.4-79.9), 18.8% (CI95%: 12.7-26.2) were undertreated and 8.6% (CI95%: 4.6-14.4) overtreated. According to ACCP recommendations, 50% of patients were low risk and 50% high, with appropriate prophylaxis in 74.2% of patients (CI95%: 66.1-81.2), 10.9% (CI95%: 6.4-17.3) were undertreated and 14.8% (CI95%: 9.4-21.8) overtreated. When PRETEMED risk was classified into low or moderate-high group versus ACCP risk low or high, the grade of concordance between both guides was 0.68 (CI95%: 0.56-0.81). When PRETEMED risk was classified into low-moderate or high group versus ACCP risk low or high, the grade of concordance between both guides was 0.81 (CI95%: 0.71-0.91). **Conclusions:** About a quarter of hospitalized medical patients did not receive adequate prophylaxis, showing an important room for improvement. PRETEMED guide and ACCP recommendations differ in risk assessment mainly because PRETEMED guide overestimates the risk of venous thromboembolism since it includes more risk factors.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes hospitalizados constituye un problema de gran importancia que en la mayoría de las ocasiones es evitable con tromboprofilaxis. La introducción de protocolos de prevención ha logrado una importante disminución en la incidencia de esta enfermedad, particularmente en los pacientes quirúrgicos. Sin embargo, hasta un 75% de las embolias pulmonares (EP) fatales diagnosticadas en autopsias se producen en los pacientes no quirúrgicos¹, y los estudios epidemiológicos demuestran que, sin profilaxis, entre el 10 y el 40% de los pacientes médicos hospitalizados presentarán una ETV^{2,3}. En España, un estudio realizado en 2005 sobre las altas hospitalarias producidas en el Sistema Nacional de Salud mostró que en cerca del 1% de todas las altas por cualquier causa se diagnosticó una ETV, alcanzando una tasa con respecto a la población general española de 103 episodios por 100.000 habitantes; aproximadamente el 75% de las ETV ocurrieron en pacientes no quirúrgicos⁴.

Por otra parte, estudios recientes tanto a nivel internacional^{5,6} como en España⁷ han llamado la atención sobre la falta de cumplimentación de una tromboprofilaxis adecuada, particularmente en el grupo de pacientes médicos, a pesar de las evidencias acerca de la efectividad de la profilaxis⁸⁻¹¹ y del peor pronóstico de estos pacientes¹², probablemente debido tanto a una infraestimación del riesgo en este grupo como al temor a los posibles efectos adversos objetivados en algunos estudios¹³. A esto hay que añadir que, aunque se han desarrollado un buen número de guías de práctica clínica para la prevención en pacientes quirúrgicos, pocas se han centrado específicamente en los pacientes médicos.

Los objetivos de nuestro estudio son conocer el riesgo de ETV y valorar el grado de cumplimentación de tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados en servicios médicos de nuestro medio aplicando para ello 2 guías de práctica clínica de amplia difusión: las recomendaciones de la VIII conferencia del ACCP (*American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*)² y la guía PRETEMED 2007 (Guía de Profilaxis de Patología Tromboembólica en Patología Médica)^{14,15}, utilizada en España y avalada por varias sociedades científicas. Dada la diferente catalogación del riesgo que se aplica en ambas guías, valoramos en segundo lugar el grado de acuerdo existente entre los 2 protocolos utilizados.

Pacientes y método

Se ha realizado un estudio de corte transversal (primera quincena de octubre de 2009) incluyendo a todos los pacientes ingresados en ese momento en plantas médicas del Hospital Carlos Haya de Málaga (Medicina Interna, Enfermedades Infecciosas, Oncología Médica, Digestivo, Neumología y Neurología). Se

excluyeron del estudio los servicios de Cardiología y Nefrología por las peculiaridades clínicas y la alta proporción de pacientes con tratamiento anticoagulante y/o antiagregante que interfiere en la evaluación correcta del uso de tromboprofilaxis. Se excluyeron también los pacientes con anticoagulación crónica por cualquier motivo y los pacientes ingresados por ETV aguda. Los pacientes con contraindicación absoluta o relativa de anticoagulación fueron incluidos en el estudio, para evaluar si tenían riesgo y si se estaban utilizando en ellos medidas alternativas a la profilaxis farmacológica.

Variables recogidas

Datos demográficos: edad, sexo, servicio médico, motivo de ingreso y días de estancia. Datos antropométricos: peso, talla, índice de masa corporal (IMC), perímetro de cintura y perímetro de cadera. Grado de autonomía previa del paciente (activo, movilidad reducida, cama-sillón, cama). Presión arterial al ingreso y en el día del corte. Toma de anticoagulación crónica y motivo. Contraindicaciones absolutas para anticoagulación (hemorragia activa, trombocitopenia menor a 50.000/mm³, historia de trombocitopenia inducida por heparina, alergia a heparina, diátesis hemorrágica grave, hemorragia cerebral reciente en el último mes) o relativas (aneurisma cerebral o aórtico, úlcera péptica activa, hipertensión arterial no controlada, insuficiencia hepática, varices esofágicas, traumatismo mayor, intervención neuroquirúrgica u ocular en el último mes, riesgo de hemorragia no activa, endocarditis bacteriana, pericarditis/derrame pericárdico). Presencia de factores de riesgo para ETV: encamamiento mayor a 4 días, inmovilidad prolongada, obesidad, tabaquismo mayor de 35 cigarrillos/día, diabetes mellitus, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, enfermedad pulmonar obstructiva crónica descompensada, insuficiencia cardíaca grado III o IV de la NYHA (*New York Heart Association*), parálisis aguda o crónica de miembros inferiores, ETV previa, toma de fármacos que aumentan el riesgo trombótico, catéter venoso central, enfermedad inflamatoria intestinal activa, infección aguda grave, cáncer activo y tipo de cáncer, quimioterapia, síndrome nefrótico, trombofilia conocida, vasculitis (Behçet o Wegener), accidente cerebrovascular agudo, infarto agudo de miocardio, mieloma en tratamiento con quimioterapia, traumatismo de miembros inferiores sin cirugía y embarazo/puerperio. Otros datos: presencia de varices y toma de antiagregantes. Tipo de tromboprofilaxis realizada: medidas físicas, heparina de bajo peso molecular (HBPM) o ambas.

Valoración del riesgo tromboembólico

Se utilizaron los criterios establecidos por la VIII conferencia del ACCP², que cataloga a los pacientes como de alto riesgo si están hospitalizados por fallo cardíaco o descompensación respiratoria aguda grave o si están encamados con enfermedad aguda con uno o

más factores de riesgo (cáncer activo, ETV previa, enfermedad inflamatoria intestinal activa, enfermedad aguda neurológica o infección aguda grave/sepsis), y de bajo riesgo aquellos que no presentan las situaciones anteriores. Se calculó también el riesgo ajustado según los criterios establecidos por la guía PRETEMED 2007¹⁴, que, a diferencia de las recomendaciones del ACCP, cataloga a los pacientes como de riesgo bajo con puntuación 1-3 (en los que considera el uso de medidas físicas), intermedio con puntuación 4 (sugiere profilaxis con HBPM) o alto con puntuación mayor de 4 (recomienda uso de HBPM)¹⁴.

Con respecto al grado de adecuación de tromboprofilaxis, consideramos pacientes infratratados aquellos a los que, teniendo alto riesgo, no se les estuviera administrando HBPM a dosis de alto riesgo (a excepción de aquellos con IMC inferior a 18 kg/m² o una insuficiencia renal avanzada), o medidas físicas en caso de contraindicación. Consideramos pacientes sobretatados aquellos a los que, teniendo bajo riesgo, se les estuviera administrando una medida superior que la que les corresponde (HBPM a dosis de alto riesgo), o dosis de HBPM superiores a las establecidas salvo que tuvieran un IMC mayor de 35 kg/m². Las HBPM utilizadas fueron enoxaparina y bempiparina según criterio del médico responsable, considerando dosis de alto riesgo 40 mg (4.000 UI) y 3.500 UI, respectivamente.

Por último, se realizó una valoración del grado de acuerdo de ambas guías en lo que respecta al cálculo del riesgo de ETV. Para ello agrupamos en primer lugar los casos calculados según la guía PRETEMED como riesgo bajo y moderado-alto y se compararon con los casos de riesgo bajo y alto calculados según ACCP. Posteriormente se repitió el análisis agrupando los casos calculados según PRETEMED en riesgo bajo-moderado y alto frente al riesgo bajo o alto calculado según ACCP.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis univariante de las variables cualitativas (medidas de frecuencia y porcentaje) y variables cuantitativas (medidas de tendencia central y dispersión), calculando los intervalos de confianza (IC). La valoración del grado de acuerdo de las guías usadas para el cálculo del riesgo se realizó mediante el índice kappa (índice de concordancia).

Resultados

Se recogieron un total de 149 pacientes ingresados en los siguientes servicios médicos: 43 (29%) pacientes en Medicina Interna, 30 (20%) en Digestivo, 24 (16%) en Neumología, 19 (13%) en Enfermedades Infecciosas, 17 (11%) en Oncología Médica y 16 (11%) en Neurología. Se excluyeron 4 pacientes (2,7%) por estar ingresados por ETV aguda y 17 (11,4%) por estar en tratamiento con anticoagulación crónica por diversas causas (4,7% por fibrilación auricular crónica, 4% por trombosis venosa profunda previa, 1,3% por prótesis valvular metálica, 0,7% por trombofilia y 0,7% por hipertensión pulmonar). El análisis definitivo se realizó con 128 pacientes.

El 60% eran varones. La edad media (DE) de la muestra fue de 60,2 (19,2) años, siendo en varones de 62 (18,1) años y en mujeres de 58 (20,8) años ($p = 0,20$). La media de estancia hospitalaria el día del corte fue de 12,8 (14,1) días. Las características de la población a estudio se resumen en la tabla 1.

Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa

Entre los factores de riesgo más frecuentes nos encontramos que el 55,5% de los pacientes tenía más de 60 años o presentaban una estancia hospitalaria mayor de 4 días. El 45,3% sufría una infección aguda, el 33,6% tenían un IMC superior a 28 kg/m² y el

Tabla 1
Características de la población y factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa

Características	N (%)
Características	
Sexo (varón)	90 (60)
Edad media (DE) (años)	60 (19,2)
Peso medio (DE) (kg)	73,8 (16,3)
Índice de masa corporal medio(DE) (kg/m ²)	26,2 (5,4)
Movilidad	
Normal	80 (62,5)
Reducida	20 (15,6)
Cama-sillón	19 (14,8)
Cama	9 (7)
Motivo de ingreso	
Infección aguda	49 (33)
Cáncer	18 (22)
Enfermedad digestiva	17 (12)
Enfermedad pulmonar	17 (12)
Enfermedad neurológica	12 (8)
Enfermedad hepatobiliar	12 (8)
Enfermedad cardiovascular	9 (6)
Enfermedad cerebrovascular	9 (6)
Otros	8 (5)
Factores de riesgo	
Edad > 60 años	71 (55,5)
Hospitalización encamado > 4 días	71 (55,5)
Infección aguda	58 (45,3)
Índice de masa corporal > 28	43 (33,6)
Fármacos	42 (32,8)
Catéter venoso central	34 (26,4)
Diabetes tipo 2	32 (25)
Cáncer activo	30 (23,4)
Tabaco > 35 cigarrillos/día	17 (13,3)
Quimioterapia actual	14 (11)
Parálisis de miembros inferiores	10 (7,8)
EPOC descompensada	9 (7)
Insuficiencia cardíaca m-v	9 (7)
VIH	6 (4,7)
Accidente vascular cerebral agudo	6 (4,7)
Enfermedad inflamatoria intestinal activa	6 (4,7)
Infarto agudo de miocardio	4 (3,1)
TVP previa	2 (1,6)
TV superficial previa	2 (1,6)
Vasculitis	1 (0,8)
Traumatismo miembros inferiores sin cirugía	1 (0,8)

DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ETV: enfermedad tromboembólica; TV: trombosis venosa; TVP: trombosis venosa profunda; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

32,8% recibían algún fármaco relacionado con un incremento del riesgo trombótico (20,3% antidepresivos, 11,7% antipsicóticos y un 0,8% anticonceptivos). La prevalencia de cáncer fue del 23,4% (30 pacientes, el 63% con metástasis) con las siguientes localizaciones: 20% pulmón, 13% esofagogástrico, 13% colorrectal, 10% cabeza y cuello, 7% linfomas, 7% renales, 7% hepatobiliares, 3% cerebrales y el resto, de otras localizaciones.

Según los criterios de ACCP, el 32% de los pacientes presentaban un solo factor de riesgo, el 31,3% 2, el 14,1% 3 y el 3,1% 4 factores de riesgo. Según los criterios de PRETEMED, considerando los factores de riesgo con más peso (procesos precipitantes y/o procesos asociados con peso mayor o igual a 2), el 29,7% de los pacientes presentaban un factor de riesgo, el 28,1% 2 factores, el 16,4% 3 factores y el 7% 4 o más factores.

La relación completa de factores de riesgo se muestra en la tabla 1.

Contraindicaciones de anticoagulación

Tenían contraindicación absoluta 14 pacientes (10,9%), de los cuales 5 (36%) estaban siendo tratados con HBPM y 9 (64%) no tenían ningún tipo de profilaxis. De estos 9 pacientes, 4 tenían alto

Tabla 2

Adecuación de trombopprofilaxis al riesgo calculado según PRETEMED y ACCP en el grupo global y en los principales subgrupos de riesgo

	Global (N=128), % (IC 95%)	Cáncer (N=30), % (IC 95%)	Infección aguda (N=58), % (IC 95%)	EPOC/IC des (N=18), % (IC 95%)	Otros (N=46), % (IC 95%)
Riesgo PRETEMED					
Bajo (1-3)	34,4	6,7	17,2	0	69,6
Medio (4)	6,3	10	1,7	0	8,7
Alto (>4)	59,4	83,3	81	100	21,7
Adecuación según PRETEMED					
Infratratado	18,8 (12,7-26,2)	30 (15,7-47,9)	22,4 (13-34,4)	22,2 (7,5-45,3)	6,5 (1,7-16,7)
Adecuado	72,7 (64,4-79,8)	63,3 (45,2-78,9)	74,1 (61,8-84,1)	77,7 (54,7-92,5)	76,1 (62,2-86,7)
Sobrettratado	8,6 (4,6-14,4)	6,7 (1,1-20,3)	3,4 (0,6-10,9)	0	17,4 (8,4-30,4)
Riesgo ACCP					
Bajo	50	26	31	0	82,6
Alto	50	73,3	69	100	17,4
Adecuación según ACCP					
Infratratado	10,9 (6,3-17,3)	16,6 (6,4-33,1)	15,5 (7,8-26,6)	22,2 (7,5-45,3)	2,2 (0,1-10,3)
Adecuado	74,2 (66,1-81,2)	73,3 (55,6-86,8)	74,1 (64,8-84,1)	77,7 (54,7-92,5)	76,1 (62,2-86,7)
Sobrettratado	14,8 (9,4-21,8)	10 (2,6-24,5)	10,3 (4,3-20,3)	0	21,7 (11,6-35,3)

ACCP: American College of Chest Physicians; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC des: insuficiencia cardíaca descompensada; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; PRETEMED: Guía de Profilaxis de Patología Tromboembólica en Patología Médica.

riesgo de ETV pero no estaban siguiendo medidas alternativas a la anticoagulación. Otros 15 pacientes (11,7%) tenían alguna contraindicación relativa.

1.1. Prescripción de trombopprofilaxis

La prescripción de trombopprofilaxis con HBPM se realizó en 69 pacientes (54%). Las HBPM utilizadas fueron enoxaparina en 61 pacientes (47,7%) y bemparina en 8 (6,3%). La dosis media utilizada fue 4.282,6 (1.037,8) UI (extremos 2.000-6.000 UI). En 6 pacientes (4,7%) se utilizaron dosis inferiores a 3.500 UI y en 16 (12,5%) dosis superiores. Se realizó trombopprofilaxis con medidas mecánicas (medias de compresión) en un solo paciente de alto riesgo con contraindicación relativa por úlcera péptica activa.

Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa y adecuación de trombopprofilaxis

El cálculo del riesgo de ETV según la guía PRETEMED mostró que el 34,4% de los pacientes (44 sujetos) tenía un riesgo bajo, el 6,3% (8) tenía un riesgo moderado y el 59,4% (76) tenía un riesgo alto. Según los criterios del ACCP, el 50% de los pacientes (64) tenía bajo riesgo y el 50% restante (64) tenía alto riesgo.

El análisis de la adecuación de trombopprofilaxis según las recomendaciones de PRETEMED y del ACCP se muestra en la tabla 2. Este análisis se realizó tanto en el grupo global (128) como en los grupos de riesgo más importantes, siendo estos: cáncer activo (30), infección aguda grave (58), enfermedad pulmonar obstructiva crónica descompensada/insuficiencia cardíaca grado III-IV (18) y en el resto de pacientes que no presentaban ninguno de estos factores (56).

La prevalencia de pacientes infratratados, tratados adecuadamente y sobrettratados según los criterios PRETEMED fue 18,8% (IC 95% 12,7-26,2), 72,7% (IC 95% 64,4-79,9) y 8,6% (IC 95% 4,6-14,4), respectivamente. De los pacientes con riesgo moderado-alto, la trombopprofilaxis fue adecuada en el 71,4% (IC 95% 61,1-80,3) y estaban infratratados el 28,6% (IC 95% 19,7-38,9). Se observó en los pacientes con cáncer activo que la adecuación fue algo peor (63,3%), no siendo estadísticamente significativa esta diferencia ($p=0,09$). Los resultados en los otros grupos de riesgo fueron similares a los del grupo global.

Según las recomendaciones del ACCP, la prevalencia de pacientes infratratados, tratados adecuadamente y sobrettratados

fue 10,9% (IC 95% 6,4-17,3), 74,2% (IC 95% 66,1-81,2) y 14,8% (IC 95% 9,4-21,8), respectivamente. De los pacientes con alto riesgo, la trombopprofilaxis fue adecuada en el 78,1% (IC 95% 66,8-86,9) y estaba infratratado el 21,9% (IC 95% 13-33,2). No se encontraron diferencias importantes por grupos de riesgo según esta guía.

Grado de acuerdo entre guías

Cuando se comparó el número de pacientes en riesgo calculado según PRETEMED bajo o moderado-alto agrupado frente a riesgo ACCP bajo o alto el índice de concordancia kappa fue de 0,68 (IC 95% 0,56-0,81).

Al comparar el riesgo según PRETEMED agrupando bajo-moderado o alto frente a riesgo ACCP bajo o alto el índice de concordancia kappa fue de 0,81 (IC 95% 0,71-0,91).

Los resultados del análisis se muestran en la tabla 3.

Discusión

En los últimos años varias publicaciones en diferentes países han alertado sobre la deficiente adecuación a las vigentes recomendaciones de trombopprofilaxis en los pacientes hospitalizados tanto médicos como quirúrgicos, obteniendo resultados variables pero indicativos de que no siempre se siguen de forma correcta los criterios de aplicación de la misma. La mayoría de estos estudios utilizan las recomendaciones de la VIII conferencia del

Tabla 3
Índice de concordancia entre la guía PRETEMED y los criterios del ACCP

	Riesgo bajo PRETEMED	Riesgo moderado-alto PRETEMED	Total
Riesgo bajo ACCP	44	20	64
Riesgo alto ACCP	0	64	64
Total	44	84	128
	Riesgo bajo-moderado PRETEMED	Riesgo alto PRETEMED	Total
Riesgo bajo ACCP	52	12	64
Riesgo alto ACCP	0	64	64
Total	52	76	128

Índice kappa: 0,68 (IC 95%: 0,56-0,81).

Índice kappa: 0,81 (IC 95%: 0,71-0,91).

ACCP: American College of Chest Physicians; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; PRETEMED: Guía de Profilaxis de Patología Tromboembólica en Patología Médica.

ACCP porque son las que están más establecidas y referenciadas, lo que permite establecer comparaciones^{5,16-21}.

En nuestro estudio, el 50% de los pacientes presentaba alto riesgo según los criterios de ACCP y la tasa de tromboprofilaxis adecuada fue del 74,2%, resultado algo mejor que el publicado por otros autores.

En el estudio multinacional IMPROVE, la tasa de tromboprofilaxis correcta en los pacientes médicos fue del 60%¹⁶. En otro estudio multicéntrico realizado en EE.UU., solo el 33,9% de los pacientes médicos mayores de 40 años ingresados durante 6 o más días tenían una tromboprofilaxis adecuada¹⁷. Una auditoría realizada en hospitales canadienses constató que aunque el 90% de los pacientes médicos tenían indicación de tromboprofilaxis, tan solo el 16% la recibían de forma apropiada¹⁹. En el estudio VTE START, realizado en EE.UU. en pacientes médicos, quirúrgicos y de cuidados intensivos, el 63,2% de los pacientes con riesgo recibían algún tipo de profilaxis, siendo peor en los pacientes médicos, observándose también que el 50,2% de los pacientes de alto riesgo recibían la tromboprofilaxis de forma inapropiada²⁰. Por último, en el estudio ENDORSE, un estudio transversal multicéntrico y multinacional realizado en 358 hospitales de 32 países, la tasa de tromboprofilaxis correcta en pacientes médicos y quirúrgicos fue del 40 y 59%, respectivamente; el 70% en los menores de 50 años con riesgo de ETV estaban infratratados^{5,6}. Según los datos españoles de este estudio, la tasa de pacientes de alto riesgo fue del 61% (un 10% más que en el resto de países) y la profilaxis fue adecuada en el 64% de los pacientes médicos y el 84% de los pacientes quirúrgicos, resultados similares a los de los hospitales suizos y alemanes⁷. En todos estos estudios se siguieron las recomendaciones establecidas por el ACCP para determinar el riesgo tromboembólico y las medidas de profilaxis. El hecho de que en los pacientes quirúrgicos se realice mejor la tromboprofilaxis que en los médicos parece tener relación con que la evaluación del riesgo en este grupo está peor establecida, habiéndose desarrollado pocas guías específicas con recomendaciones claras.

La guía PRETEMED es una guía de práctica clínica basada en la evidencia, específicamente diseñada para la prevención de ETV en pacientes médicos, que está avalada por diversas sociedades científicas españolas, y que permite estratificar de manera sencilla el riesgo tromboembólico mediante una escala^{14,15}. Aunque la guía PRETEMED aún no está formalmente validada, goza de una amplia difusión en nuestro país.

En un estudio de Borobia et al. realizado en 2008 solo el 49,1% de los pacientes médicos hospitalizados tenían una tromboprofilaxis adecuada según los criterios PRETEMED. Al igual que la tendencia observada en nuestro estudio, en los pacientes oncológicos la adecuación a las recomendaciones fue inferior. Este hecho, según nuestra opinión personal, podría estar justificado por el mayor temor a complicaciones hemorrágicas en este subgrupo¹⁸.

En un estudio realizado en 2004 por Villar et al.²¹ se valoró el grado de riesgo de ETV en pacientes tratados con HBPM profiláctica ingresados en un servicio de Medicina Interna según el protocolo establecido en su hospital y detectaron los pacientes no tratados con riesgo. Observaron que el 30% de los pacientes recibió HBPM y, de ellos, el 43,5% recibió una prescripción ajustada a su riesgo. Además, del grupo de pacientes no tratados el 72% presentaba un nivel de riesgo moderado-alto.

Aunque nuestros resultados son mejores que los registrados por otros autores^{5,6,16-21}, hecho que puede estar influenciado por la existencia, en el Servicio de Medicina Interna, de una Unidad específica dedicada al estudio y seguimiento de los pacientes con ETV, la tromboprofilaxis en nuestro medio continúa siendo inadecuada en un número importante de pacientes, con independencia de la guía utilizada, lo que pone de manifiesto la necesidad de intensificar los esfuerzos para reducir la incidencia de ETV en pacientes médicos, ya que la población es cuantitativamente

mayor, recibe menos profilaxis y hay notable heterogeneidad de la práctica entre diferentes hospitales.

Con respecto a las medidas de profilaxis utilizadas en nuestro centro, la tromboprofilaxis se hace casi exclusivamente con HBPM, habiendo constatado un uso muy escaso de medidas mecánicas. En el estudio ENDORSE, los medios mecánicos de profilaxis se usaron en un 21% con carácter general y en un 6% como única medida⁵. La profilaxis mecánica se recomienda en pacientes quirúrgicos de bajo riesgo o cuando el riesgo de hemorragia es elevado; sin embargo, no hay evidencias sólidas acerca de su uso en pacientes médicos^{22,23}, lo que explicaría en parte su escasa utilización, particularmente en España⁷.

Una cuestión importante es la distinta valoración del riesgo que se observa entre las guías. La guía PRETEMED está desarrollada mediante una metodología diferente y contempla un mayor número de factores de riesgo en comparación con las recomendaciones del ACCP. En nuestro análisis, el grado de acuerdo entre ambas guías, aunque era bueno, mejoraba significativamente (alcanzando una concordancia del 81%) al agrupar a los pacientes valorados por PRETEMED en riesgo bajo-moderado frente a riesgo alto. En nuestra opinión, esta estratificación tiene la ventaja añadida de establecer unas recomendaciones más claras, ya que en los pacientes de riesgo intermedio la recomendación es ambigua, siendo en este caso necesario valorar también el riesgo hemorrágico. Las diferencias se deben principalmente a que la guía PRETEMED sobrestima el riesgo de ETV con respecto a las recomendaciones del ACCP al contemplar más factores de riesgo, algunos tan frecuentes como la obesidad, la diabetes o la edad avanzada. Esta diferencia se refleja particularmente en los pacientes con cáncer, donde los resultados de adecuación observados en nuestro estudio fueron peores cuando se aplicaron los criterios PRETEMED, dado que esta guía incluye como factores de riesgo la presencia de catéteres venosos centrales y el tratamiento quimioterápico, que son muy prevalentes en esta población. Esta sobrestimación del riesgo tiene la ventaja de una mejor protección frente a la ETV, pero probablemente a expensas de un mayor riesgo hemorrágico que habrá que valorar con cuidado en cada caso, ya que en los pacientes médicos hay datos indirectos que sugieren que, en algún subgrupo no bien identificado todavía, el riesgo hemorrágico puede incluso ser mayor que el tromboembólico^{24,25}.

La principal limitación del estudio deriva de su diseño transversal, que limita las observaciones hasta el día del corte, sin tener en cuenta el resto de la hospitalización, por lo que puede perderse información relevante. Además, su carácter local y el relativamente escaso número de pacientes incluidos limita la generalización de sus resultados y la comparación entre subgrupos de pacientes. No obstante, el hecho de que nuestro estudio se haya realizado en un único hospital, le da homogeneidad y refleja fielmente la práctica clínica local. Finalmente, la principal originalidad de nuestro trabajo reside en la comparación de las 2 guías clínicas de uso más extendido en nuestro medio.

Como conclusión, alrededor de un cuarto de los pacientes médicos hospitalizados en nuestro medio no recibieron tromboprofilaxis adecuada de acuerdo con las recomendaciones vigentes, un porcentaje ligeramente mejor que los observados en estudios anteriores, pero que demuestra la existencia de un importante margen de mejora. La guía PRETEMED y los criterios del ACCP tienen un buen grado de acuerdo en lo que respecta a la valoración del riesgo de ETV durante el ingreso hospitalario, aunque presentan diferencias debido principalmente a que PRETEMED sobrestima el riesgo de ETV al contemplar más factores de riesgo. El grado de acuerdo mejora si en la valoración por PRETEMED se agrupan los pacientes en riesgo bajo-moderado y riesgo alto.

Debido a la magnitud del problema, resulta prioritario crear estrategias^{26,27} para promover en los hospitales el uso de unos

protocolos comunes de valoración del riesgo de ETV y cumplimiento de trombo profilaxis para los pacientes ingresados en el área médica, que contemplen todos los factores de riesgo que acompañan a este grupo de pacientes.

Conflicto de intereses

Este trabajo ha contado con el patrocinio de Sanofi-Aventis S.A.

Bibliografía

1. Alikhan R, Peters F, Wilmott R, Cohen AT. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. *J Clin Pathol*. 2004;57:1254-7.
2. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):381-453.
3. Alikhan R, Spyropoulos AC. Epidemiology of venous thromboembolism in cardiorespiratory and infectious disease. *Am J Med*. 2008;121:935-42.
4. Guisjarro Merino R, Montes Santiago J, San Román Terán CM. Epidemiología hospitalaria de la enfermedad tromboembólica venosa en España. *Med Clin (Barc)*. 2008;131 Suppl 2:2-9.
5. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2008;371:387-94.
6. Bergmann JF, Cohen AT, Tapson VF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in hospitalised medically ill patients. *Thromb Haemost*. 2010;103:736-48.
7. Nieto Rodríguez JA, ENDORSE. Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa y profilaxis antitrombótica en los pacientes ingresados en hospitales españoles (estudio ENDORSE). *Med Clin (Barc)*. 2009;133:1-7.
8. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in medical patients with enoxaparin study group. *N Engl J Med*. 1999;341:793-800.
9. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 2004;110:874-9.
10. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2006;332:325-9.
11. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med*. 2007;146:278-88.
12. Monreal M, Kakkar AK, Caprini JA, Barba R, Uresandi F, Valle R, et al. The outcome after treatment of venous thromboembolism is different in surgical and acutely ill medical patients. Findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost*. 2004;2:1892-8.
13. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Nicol P, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;153:8-18.
14. Medrano Ortega FJ, Navarro Puerto A, Vidal Serrano S, Alonso Ortiz del Río C, Gutiérrez Tous R, Martín León I, et al. Guía PRETEMED 2007 sobre prevención de enfermedad tromboembólica venosa en patología médica. Córdoba: SADEMI; 2007. Disponible en: http://www.sademi.com/actividades/publicaciones/guia_medica_pretemed_2007.pdf
15. Navarro Puerto MA, Vidal Serrano S, Santos Lozano JM, Gómez Herreros R, Martín León I. Guías clínicas para la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en ancianos. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:237-8.
16. Tapson VF, Decousus H, Pini M, Chong BH, Froehlich JB, Monreal M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalised medical patients: findings from the international medical prevention registry on venous thromboembolism (IMPROVE). *Chest*. 2007;132:936-45.
17. Amin A, Stemkowski S, Lin J, Yang G. Thromboprophylaxis rates in US medical centers: success or failure? *J Thromb Haemost*. 2007;5:1610-6.
18. Borobia AM, Fernández Capitán C, Iniesta N, García de Paso P, Valero Recio J, Bizighecu M, et al. Riesgo de enfermedad tromboembólica y estudio de utilización de trombo profilaxis en pacientes médicos hospitalizados y al alta hospitalaria. *Rev Clin Esp*. 2009;209:15-20.
19. Kahn SR, Panju A, Geerts W, Pineo GF, Desjardins L, Turpie AG, et al. Multicenter evaluation of the use of venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients in Canada. *Thromb Res*. 2007;119:145-55.
20. Amin A, Spyropoulos AC, Dobesh P, Shorr A, Hussein M, Mozaffari E, et al. Are hospitals delivering appropriate VTE prevention? The venous thromboembolism study to assess the rate of thromboprophylaxis (VTE start) *J Thromb Thrombolysis*. 2010;29:326-39.
21. Villar Fernández I, Urbieta Sanz E, Arenere Mendoza M, López Larramona G, Marcilla Córdoba F, Rabanaque Hernández MJ. Evaluación de la utilización de heparinas de bajo peso molecular como profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes de medicina interna. *Farm Hosp*. 2004;28:402-9.
22. Roderick P, Ferris G, Wilson K, Halls H, Jackson D, Collins R, et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. *Health Technol Assess*. 2005;9:1-78.
23. Dennis M, Sandercock PA, Reid J, Graham C, Murray G, Venables G, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:1958-65.
24. Decousus H, Tapson V, Bergmann JF, Chong B, Froehlich J, Kakkar A, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients. Findings from the IMPROVE investigators. *Chest*. 2011;139:69-79.
25. Spyropoulos AC, Anderson FA, Fitzgerald D, Decousus H, Pini M, Chong BH, et al. for the IMPROVE (International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism) Investigators. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism. *Chest*. 2011;140:706-14.
26. Kucher N, Koo S, Quiroz R, Copper JM, Patemo M, Soukonnikov B, et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med*. 2005;352:969-77.
27. Páramo JA, Lecumberri R. Enfermedad tromboembólica venosa: una llamada urgente a la acción. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:547-51.

7. Maynard G, Stein J. Designing and implementing effective venous thromboembolism prevention protocols: lessons from collaborative efforts. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;29:159-66.
8. Lecumberri R, Panizo E, Gomez-Guiu A, Varea S, García-Quetglas E, Serrano M, et al. Economic impact of an electronic alert system to prevent venous thromboembolism in hospitalised patients. *J Thromb Haemost*. 2011;9:1108-15.
9. Kucher N, Koo S, Quiroz R, Cooper JM, Paterno MD, Soukonnikov B, et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med*. 2005;352:969-77.
10. Baroletti S, Munz K, Sonis J, Fanikos J, Fiumara K, Paterno M, et al. Electronic alerts for hospitalized high-VTE risk patients not receiving prophylaxis: a cohort study. *J Thromb Thrombolysis*. 2008;25:146-50.

Luis Angel Sánchez-Muñoz*, Ramón Cicuéndez-Ávila y Begoña Monteagudo-Nogueira

Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: lsanchezmunoz@gmail.com
(L.A. Sánchez-Muñoz).

doi: 10.1016/j.medcli.2011.11.025

Réplica

Reply

Sr. Editor:

En relación con la Carta al Editor publicada en su revista, no podemos más que estar de acuerdo con las observaciones de Sánchez-Muñoz et al. con respecto al uso de la profilaxis tromboembólica (PTE) y sus reflexiones sobre los mecanismos para su implementación en los hospitales. Sin embargo, en nuestra opinión, el problema de la PTE en los pacientes médicos es algo más complejo, entre otras razones porque la estratificación del riesgo está peor definida, suelen ser pacientes más frágiles con un gran número de comorbilidades, y como ya señalamos en la discusión de nuestros resultados¹, hay datos que sugieren que al menos en algún subgrupo de pacientes el riesgo hemorrágico puede ser superior al trombótico, circunstancia que no se recoge adecuadamente en las guías de prevención. Por ejemplo, según los datos del registro IMPROVE, el riesgo trombótico en los pacientes médicos fue del 1%, mientras que el riesgo hemorrágico fue del 3,2%^{2,3}. También en recientes ensayos sobre PTE en pacientes médicos, particularmente en prevención prolongada, se ha observado un exceso de hemorragias^{4,5}. Por ello, se hace necesario disponer de herramientas que no solo valoren adecuadamente el riesgo trombótico, sino que además puedan identificar mejor a los pacientes con riesgo hemorrágico elevado, ya que desde el punto de vista de la seguridad del paciente es importante evitar el sobretatamiento (circunstancia que en nuestro estudio se detectó en un 14,8% de los casos). Por otra parte, aunque en todas las guías se recomienda el uso de profilaxis mecánica en aquellos pacientes con riesgo hemorrágico, no hay hasta la fecha evidencias sólidas sobre su utilidad en los pacientes médicos⁶, e incluso el empleo de medias de compresión se ha demostrado inadecuado en pacientes

con ictus⁷. Por último, y a pesar de las evidencias disponibles sobre la efectividad de la profilaxis en la PTE, los estudios no han conseguido demostrar una disminución de la mortalidad global. Todas estas circunstancias ponen de manifiesto que todavía nos queda un largo camino por recorrer para optimizar la política de PTE y la necesidad de nuevos estudios controlados que nos ayuden a acotar estas áreas de incertidumbre.

Bibliografía

1. Gallardo Jiménez P, Guijarro Merino R, Vallejo Herrera V, Sánchez Morales D, Villalobos Sánchez A, Perelló González-Moreno JL, et al. Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes hospitalizados no quirúrgicos. Grado de acuerdo entre la guía PRETEMED y las recomendaciones de la VIII conferencia del American College of Chest Physicians. *Med Clin (Barc)*. 2011. doi:10.1016/j.medcli.2011.07.022.
2. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, Chong BH, Froehlich JB, Kakkar AK, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients. Findings from the IMPROVE investigators. *Chest*. 2011;139:69-79.
3. Spyropoulos AC, Anderson Jr FA, Fitzgerald G, Decousus H, Pini M, Chong BH, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest*. 2011;140:706-14.
4. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Nicol P, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;153:8-18.
5. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, Merli G, Knabb RM, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med*. 2011;365:2167-77.
6. Roderick P, Ferris G, Wilson K, Halls H, Jackson D, Collins R, et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. *Health Technol Assess*. 2005;9:1-78.
7. Bath PM, England TJ. High-length compression stockings and DVT after stroke. *Lancet*. 2009;373:1923-4.

Patricia Gallardo Jiménez*, Ricardo Guijarro Merino, Aurora Villalobos Sánchez y Ricardo Gómez-Huelgas

Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: patry31881@hotmail.com (P. Gallardo Jiménez).

Véase contenido relacionado en DOI: 10.1016/j.medcli.2011.11.025

doi: 10.1016/j.medcli.2011.12.004

Linfoma plasmablastico de localización testicular como primera manifestación de infección por el VIH

Testicular plasmablastic lymphoma as a first manifestation of HIV infection

Sr. Editor:

El linfoma plasmablastico (LPB) es una neoplasia de células B de predominio en varones, asociada con gran frecuencia a

inmunodepresión, especialmente a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La localización más frecuente es la cavidad oral, pero puede presentarse en otras, generalmente extraganglionares. La morfología de las células recuerda a los inmunoblastos, pero con un inmunofenotipo de células plasmáticas¹. Es un linfoma en el que las células tumorales se encuentran habitualmente infectadas por el virus de Epstein-Barr (VEB) y presentan un elevado índice mitótico (Ki67 > 90%)¹. En la mayoría de los casos se diagnostica en estadios avanzados (III o IV), con un índice pronóstico internacional de riesgo moderado o alto².



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim

Original article

Bleeding and venous thromboembolism arising in acutely ill hospitalized medical patients. Findings from the Spanish National Discharge Database

Ricardo Guijarro^a, Carlos San Roman^b, Juan Ignacio Arcelus^c, Julio Montes-Santiago^d, Ricardo Gómez-Huelgas^a, Patricia Gallardo^a, Manuel Monreal^{e,*}^a Department of Internal Medicine, Hospital Carlos Haya, Málaga, Spain^b Department of Internal Medicine, Hospital de la Axarquía, Vélez-Málaga, Spain^c Department of Surgery, Universidad de Granada and Hospital Virgen de las Nieves, Granada, Spain^d Department of Internal Medicine, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Spain^e Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 12 June 2013

Received in revised form 23 September 2013

Accepted 9 October 2013

Available online 4 November 2013

Keywords:

Medical patients

Scoring

Bleeding

Venous thromboembolism

ABSTRACT

Background: There is scarce evidence to identify which acutely ill medical patients might benefit from prophylaxis against venous thromboembolism (VTE).**Methods:** The Spanish National Discharge Database was used to identify predictors of bleeding and VTE during hospitalization for an acute medical illness.**Results:** Of 1,148,301 patients, 3.10% bled, 1.21% were diagnosed with VTE, and 8.64% died. The case-fatality rate was: 20.8% for bleeding and 19.7% for VTE. Eight clinical variables were independently associated with an increased risk for VTE and bleeding, one with a decreased risk for both events, 4 with an increased risk for VTE and a decreased risk for bleeding, 2 with an increased risk for bleeding but a decreased risk for VTE, and 1 with a decreased risk for bleeding. When all these variables were considered, we composed a risk scoring system, in which we assigned points to each variable according to the ratio between the odds ratio for bleeding and for VTE. Overall, 21% of patients scored less than 0 points and had a bleeding vs. VTE ratio of 1.19; 55% scored 0 to 1.0 points and had a ratio of 2.13; and 24% scored over 1.0 points and had a ratio of 6.10.**Conclusions:** A risk score based on variables documented at admission can identify patients with different ratios (near 1.0; about 2.0; and >6.0) between the rate of bleeding and of VTE.

© 2013 European Federation of Internal Medicine. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Pulmonary embolism (PE) is considered the most common preventable cause of death in hospitalized patients [1,2], and most cases of fatal PE in the hospital occur in medical patients [3–5]. Several randomized studies in acutely ill medical patients have shown that the risk of venous thromboembolism (VTE) can be reduced by up to two thirds using adequate pharmacologic VTE prophylaxis [6–10]. Accordingly, evidence-based guidelines on prevention of VTE recommend that at-risk, acutely ill hospitalized medical patients should receive pharmacologic prophylaxis with low-molecular-weight heparin, unfractionated heparin, or fondaparinux [11]. However, pharmacologic VTE prophylaxis is also associated with an increased incidence of bleeding complications compared to placebo [9]. Thus, at hospital admission it would be crucial to identify patient characteristics associated with the risk of bleeding and with the risk of VTE, as to prescribe adequate prophylaxis to those who might benefit most.

Unfortunately, there is limited information on individual risk factors present in hospitalized medical patients at admission, and to what extent they contribute to the risk of bleeding and of VTE. There are some data on the risk for VTE, but most of them were based on expert opinion, or were derived from patients within randomized clinical trials rather than from “real-life” cohorts, [12–16] and there is only one study focused on the risk for bleeding [17]. Furthermore, some of the identified risk factors for VTE (i.e., age, infection, renal failure, cancer) are also strong risk factors for bleeding.

We used data from the administrative Spanish National Discharge Database (SNDD) to assess the frequency of, risk factors for, and clinical impact of bleeding developing during admission, and of VTE during the first three months after admission, in patients hospitalized for an acute medical illness in Spanish centers. We calculated the ratio between the incidence of bleeding and the incidence of VTE, and tried to identify which patients have a low-, medium- or high ratio.

2. Patients and methods

The Spanish Ministry of Health requires its 250 public hospitals to submit information from all inpatients at discharge. The CMBD (Conjunto Mínimo Básico de Datos) database includes information on

* Corresponding author at: Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, 08916 Badalona Barcelona, Spain.
E-mail address: mmonreal.germanstrias@gencat.cat (M. Monreal).

several clinical variables (sex, date of birth), date of admission, date of discharge, destination at discharge, primary diagnosis (the main cause of hospital admission), up to 14 "secondary" diagnoses (co-morbidities that were already present at admission or complications developing during admission), and up to 20 procedures performed during admission. According to the Spanish Health System Organization, physicians must declare all diagnoses and procedures performed during hospital stay (not before admission), using the code of the International Classification of Diseases, 9th revision, as stated in the manuscript. All procedures and diagnoses are coded using the International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM, 4th edition) [18]. Subsequently, all cases are grouped according to Diagnostic Related Groups using the informatic tool AP DRG v 18.

Thus, we considered all patients aged over 14 years with acute DVT (ICD-9-CM, 451.x or 453.x) or PE (ICD-9-CM, 415.x) as secondary diagnosis in medical services (surgical services were excluded), discharged in the period from October 1st, 2005 to September 30th, 2006. All patients admitted for VTE, active bleeding, those who underwent a major surgical procedure for any reason, and those related to pregnancy, childbirth or postpartum were excluded. We also considered bleeding complications: either cerebral (ICD-9-CM: 430, 431, 432.0, 432.1 and 432.9), gastrointestinal (ICD-9-CM: 456.0, 456.20, 459.0, 531.40, 531.41, 532.0, 532.01, 532.4, 532, 533.0, 533.4, 534.0, 534.4, 535.01, 535.11, 535.31, 535.61, 537.83, 537.84, 562.12, 562.13, 569.85, 578.x), or other sites of bleeding (ICD-9-CM: 596.7, 599.7, 626.6, 786.3, 372.72, 459.0, 374.82, 998.1, 998.11). The ICD-9-CM codes for the risk factors considered appear in the Appendix 1. We also considered all VTE events leading to a readmission during the

first 90 days after discharge. Unfortunately, the SNDD does not gather information on the use of VTE prophylaxis.

2.1. Statistical analysis

The case-fatality rate (CFR) for bleeding or for VTE was defined as the proportion of patients with these conditions who died. Adjusted odds ratios for bleeding and for VTE were calculated using multiple logistic regression analysis. First, we compared the clinical characteristics, medical conditions and outcome of patients according to the development of VTE or bleeding during hospital stay. Then, the association between a list of baseline variables and the incidence of VTE or bleeding was tested using univariable analysis (chi-square tests for categorical variables and *t*-tests for continuous variables). A logistic regression model was used to examine the individual relationship between each variable and the risk of VTE or bleeding. Variables that were identified by the univariable analyses as potential risk factors and achieving a significance level of $p < 0.05$ were considered for inclusion in the multivariate analysis.

We composed a risk scoring system, in which we assigned points to each risk factor according to the ratio between the OR for bleeding and the OR for VTE. When this ratio was 1.0, no points were assigned. When it was over 1.0, we added as many decimals as decimals exceeded one, rounding to the nearest integer. For instance, when the ratio was 1.68 we assigned +0.7 points. When the ratio was lower than 1.0, we used the ratio between the OR for VTE and the OR for bleeding (the inverse value) to subtract decimals from one. For instance, when the ratio was 0.77 we calculated the ratio between the OR for VTE and the OR for

Table 1

Univariable analysis for venous thromboembolism, bleeding and death in the Spanish National Discharge Database for 1,148,301 acutely ill medical patients.

	VTE	No VTE	Bleeding	No bleeding	Death	No death
Patients, N	13,848	1,134,553	35,567	1,112,734	99,163	1,049,138
Clinical characteristics						
Age (mean years \pm SD)	69 \pm 16 [‡]	66 \pm 17	68 \pm 16 [‡]	66 \pm 17	74 \pm 14 [‡]	66 \pm 17
Gender (males)	7103 (52%) [‡]	646,388 (57%)	22,887 (64%) [‡]	630,604 (57%)	56,939 (57%) [‡]	596,552 (57%)
Hospital stay (mean days \pm SD)	19 \pm 20 [‡]	9.5 \pm 12	15 \pm 19 [‡]	9.0 \pm 12	13 \pm 19 [‡]	9.0 \pm 11
Medical conditions						
Obesity	716 (5.2%)	58,059 (5.1%)	1210 (3.4%) [‡]	57,565 (5.2%)	2578 (2.6%) [‡]	56,197 (5.4%)
Chronic lung disease	874 (6.4%)	69,292 (6.1%)	2382 (6.7%) [‡]	67,784 (6.1%)	7385 (7.4%) [‡]	62,781 (6.0%)
Chronic heart failure	1597 (12%) [‡]	122,757 (11%)	4206 (12%) [‡]	120,148 (11%)	15,498 (16%) [‡]	108,856 (10%)
Diabetes	2623 (19%) [‡]	256,340 (23%)	7333 (21%) [‡]	251,630 (23%)	22,011 (22%) [‡]	22,011 (22%)
Hypertension	4237 (31%) [‡]	379,155 (33%)	10,532 (30%) [‡]	372,860 (33%)	28,758 (29%) [‡]	354,634 (34%)
Ischemic heart disease	1727 (13%) [‡]	223,727 (20%)	6433 (18%) [‡]	219,021 (20%)	16,931 (17%) [‡]	208,523 (20%)
Ischemic stroke	892 (6.5%) [‡]	84,666 (7.5%)	2282 (6.4%) [‡]	83,276 (7.5%)	9424 (9.5%) [‡]	76,134 (7.3%)
Cancer	4496 (33%) [‡]	183,033 (16%)	8196 (23%) [‡]	179,333 (16%)	36,141 (36%) [‡]	151,388 (14%)
Infection	2860 (21%) [‡]	148,642 (13%)	6987 (20%) [‡]	144,515 (13%)	18,308 (18%) [‡]	133,194 (13%)
Inflammatory bowel disease	153 (1.1%)	10,908 (1.0%)	232 (0.7%) [‡]	10,829 (1.0%)	248 (0.3%) [‡]	10,813 (1.0%)
Upper gastrointestinal disease	709 (5.2%) [‡]	46,585 (4.1%)	4797 (13%) [‡]	42,497 (3.8%)	3285 (3.3%) [‡]	44,009 (4.2%)
Liver disease	719 (5.2%) [‡]	69,499 (6.1%)	6571 (18%) [‡]	63,647 (5.7%)	8846 (8.9%) [‡]	61,372 (5.8%)
Coagulation disorders & thrombocytopenia	389 (2.8%) [‡]	18,646 (1.6%)	1927 (5.4%) [‡]	17,108 (1.5%)	3803 (3.8%) [‡]	15,232 (1.5%)
Renal failure	1620 (12%) [‡]	94,982 (8.4%)	5247 (15%) [‡]	91,355 (8.2%)	19,992 (20%) [‡]	76,610 (7.3%)
Anemia	2218 (16%) [‡]	125,656 (11%)	10,336 (29%) [‡]	117,538 (11%)	13,474 (14%) [‡]	114,400 (11%)
Primary diagnosis						
Acute respiratory insufficiency	1190 (8.7%)	99,277 (8.8%)	2190 (6.2%) [‡]	98,277 (8.8%)	7981 (8.0%) [‡]	92,486 (8.8%)
Acute heart failure	851 (6.2%) [‡]	12,900 (1.2%)	1737 (4.9%) [‡]	78,756 (7.1%)	7629 (7.7%) [‡]	72,864 (6.9%)
Bleeding complications						
Gastrointestinal	382 (2.8%) [‡]	16,864 (1.5%)	17,246 (48.5%)	–	4170 (4.2%) [‡]	13,076 (1.2%)
Cerebral	74 (0.5%) [‡]	2,220 (0.2%)	2294 (6.4%)	–	866 (0.9%) [‡]	1428 (0.1%)
Other	410 (3.0%) [‡]	16,951 (1.5%)	17,361 (49%)	–	2782 (2.8%) [‡]	14,579 (1.4%)
Any bleeding ^a	798 (5.8%) [‡]	34,769 (3.1%)	35,567 (100%)	–	7405 (7.5%) [‡]	28,162 (2.7%)
Venous thromboembolism						
DVT during hospital stay	7800 (57%)	–	431 (1.2%) [‡]	7369 (0.7%)	1091 (1.1%) [‡]	6709 (0.6%)
PE during hospital stay	3254 (24%)	–	207 (0.6%) [‡]	3047 (0.3%)	1260 (1.3%) [‡]	1994 (0.2%)
DVT during readmission	1289 (9.4%)	–	73 (0.2%) [‡]	1216 (0.1%)	103 (0.1%)	1186 (0.1%)
PE during readmission	1505 (11%)	–	98 (0.3%) [‡]	1407 (0.1%)	272 (0.3%) [‡]	1233 (0.1%)
Any VTE	13,848 (100%)	–	798 (2.2%) [‡]	12,950 (1.2%)	2710 (2.7%) [‡]	11,038 (1.1%)

Comparisons between patients with or without the event: [‡] $p < 0.05$; [†] $p < 0.01$; and [‡] $p < 0.001$.

Abbreviations: VTE, venous thromboembolism; SD, standard deviation; DVT, deep vein thrombosis; PE, pulmonary embolism.

^a 35,465 patients bled during admission and 102 patients bled during readmission.

bleeding, it resulted 1.30 (the inverse of 0.77), and -0.3 points were subtracted. Then, a risk score for each patient was obtained by adding up the points for each risk factor present. Finally, we selected the best cut-off scores discriminating between 3 categories: patients with similar risks for bleeding and VTE, those with a 2 times higher risk for bleeding than for VTE, and those in whom the risk for bleeding far exceeded the risk for VTE. SPSS software (version 15.0, SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) and Epi-Info (version 3.3.2, Centres for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA) were used for the statistical management of the data.

3. Results

From October 2005 to September 2006, 1,148,301 patients were discharged from public hospitals in Spain: 57% were men and 43% women, aged 15–99 years (mean, 67 years). Patients were discharged from departments of internal medicine (42%), cardiology (15%), respiratory medicine (8.9%), gastroenterology (8.0%), neurology (6.1%), oncology (5.3%), hematology (2.8%), nephrology (2.8%), critical care (2.4%), geriatrics (1.7%), endocrinology (0.9%), infectious diseases (0.8%), and other (3.6%).

In all, 35,567 patients (3.10%) suffered bleeding complications, 4759 (0.41%) developed symptomatic PE, 9089 (0.79%) had symptomatic DVT, and 99,163 (8.64%) died (Table 1). Thus, the ratio between the incidence of bleeding and the incidence of VTE was 2.58. The CFR was: 20.8% for patients who bled (7405 of 35,567); 32.2% for those with PE (1532 of 4759); 13.1% for those with DVT (1194 of 9089); and 8.22% for those with no VTE or bleeding events (90,362 of 1,099,781). Overall, 798 patients had VTE and bleeding, and their CFR was 33%.

On univariate analysis, bleeding complications more likely appeared in patients aged >70 years, men, those with chronic lung disease, chronic heart failure, cancer, infection, upper gastrointestinal (GI) disease, liver disease, coagulation disorders and/or thrombocytopenia, renal failure or anemia (Table 1). On the contrary, bleeding less likely appeared in patients with obesity, diabetes, hypertension, ischemic heart disease, ischemic stroke, inflammatory bowel disease, acute respiratory insufficiency or acute heart failure. Moreover, VTE more likely was detected in patients aged >70 years, women, those with chronic heart failure, cancer, infection, upper GI disease, coagulation

Table 3
Application of the clinical score.

Points	Patients, N ^a	VTE, N	VTE, %	Bleeding, N	Bleeding, %	Bleeding vs. VTE ratio
Any	1,148,284	13,751	1.20	35,465	3.09	2.58
Less than -1.5	525	17	3.24	10	1.90	0.59
From -1.0 to -1.4	8652	297	3.43	230	2.66	0.77
From -0.5 to -0.9	74,913	1561	2.08	1415	1.89	0.91
From -0.1 to -0.4	161,536	2869	1.78	3975	2.46	1.39
From 0.0 to $+0.5$	373,355	3931	1.05	7138	1.91	1.82
From $+0.6$ to $+1.0$	255,325	2392	0.94	6321	2.48	2.64
From $+1.1$ to $+2.0$	176,571	1647	0.93	6894	3.90	4.19
From $+2.1$ to $+3.0$	45,476	527	1.16	3776	8.30	7.17
From $+3.1$ to $+4.0$	37,757	361	0.96	3343	8.85	9.26
From $+4.1$ to $+5.0$	9986	119	1.19	1448	14.5	12.2
From $+5.1$ to $+6.0$	3438	23	0.67	686	20.0	29.8
Over $+6.0$	750	7	0.93	229	30.5	32.7
Less than 0.0	245,626	4744	1.93	5630	2.29	1.19
From 0.0 to $+1.0$	628,680	6323	1.01	13459	2.14	2.13
Over $+1.0$	273,978	2684	0.98	16376	5.98	6.10

Abbreviations: VTE, venous thromboembolism.

^a 17 patients with insufficient data were not included in the analysis.

disorders and/or thrombocytopenia, renal failure, anemia or acute heart failure. By contrast, VTE less likely developed in patients with diabetes, hypertension, ischemic heart disease, ischemic stroke, or liver disease.

On multivariable analysis, eight variables (age >70 years, chronic heart failure, infection, upper GI disease, coagulation disorders and/or thrombocytopenia, renal failure, anemia and cancer) were independently associated with an increased risk for both VTE and bleeding; one variable (diabetes) was associated with a decreased risk for VTE and bleeding; four variables (female gender, obesity, inflammatory bowel disease and acute respiratory insufficiency) with an increased risk for VTE and a decreased risk for bleeding, two variables (ischemic heart disease and liver disease) with an increased risk for bleeding but a decreased risk for VTE, and one variable (hypertension) was associated with a decreased risk for bleeding (Table 2).

When all these variables were considered, liver disease was assigned 2.9 points; upper GI disease 1.5 points; anemia 1.1 points; male gender 0.7 points; coagulation disorders and/or thrombocytopenia 0.6 points;

Table 2
Multivariable analysis for venous thromboembolism or bleeding.

	VTE OR (95%CI)	Bleeding OR (95%CI)	VTE vs. bleeding ratio	Bleeding vs. VTE ratio	Points
<i>Clinical characteristics</i>					
Gender (males)	0.80 (0.77–0.82) [‡]	1.34 (1.30–1.37) [‡]		1.68	+0.7
Age >70 years	1.27 (1.22–1.32) [‡]	1.27 (1.24–1.30) [‡]	1.00	1.00	0
<i>Medical conditions</i>					
Obesity	1.25 (1.15–1.35) [‡]	0.82 (0.77–0.87) [‡]	1.52		−0.5
Chronic heart failure	1.13 (1.07–1.19) [‡]	1.11 (1.07–1.15) [‡]	1.02		0
Ischemic heart disease	0.72 (0.69–0.76) [‡]	1.09 (1.06–1.12) [‡]		1.51	+0.5
Infection	1.67 (1.61–1.73) [‡]	1.28 (1.25–1.32) [‡]	1.30		−0.3
Inflammatory bowel disease	1.44 (1.22–1.69) [‡]	0.79 (0.69–0.90) [‡]	1.82		−0.8
Upper gastrointestinal disease	1.23 (1.14–1.32) [‡]	3.01 (2.91–3.11) [‡]		2.45	+1.5
Liver disease	0.77 (0.72–0.84) [*]	3.01 (2.92–3.10) [‡]		3.89	+2.9
Coagulation disorders & thrombocytopenia	1.40 (1.27–1.56) [‡]	2.32 (2.20–2.44) [‡]		1.65	+0.6
Renal failure	1.37 (1.30–1.45) [‡]	1.49 (1.44–1.54) [‡]		1.09	0
Diabetes	0.85 (0.82–0.89) [‡]	0.88 (0.85–0.90) [‡]		1.03	0
Hypertension	0.97 (0.93–1.01)	0.95 (0.93–0.98) [‡]	1.02		0
Anemia	1.27 (1.21–1.33) [‡]	2.73 (2.66–2.80) [‡]		2.14	+1.1
Cancer	2.56 (2.46–2.66) [‡]	1.45 (1.42–1.49) [‡]	1.77		−0.8
<i>Primary diagnoses</i>					
Acute respiratory insufficiency	1.11 (1.04–1.18) [‡]	0.77 (0.74–0.81) [‡]	1.44		−0.4
Acute heart failure	0.97 (0.90–1.04)	0.67 (0.64–0.70) [‡]	1.45		−0.4

Comparisons between patients with or without the event: ^{*} $p < 0.05$; [‡] $p < 0.01$; and ^{‡‡} $p < 0.001$.

Abbreviations: VTE, venous thromboembolism; OR, odds ratio; CI, confidence intervals.

Variables included in the multivariate analysis: gender, age >70 years, obesity, chronic lung disease, chronic heart failure, ischemic heart disease, ischemic stroke, infection, cancer, inflammatory bowel disease, acute respiratory insufficiency, acute heart failure, upper gastrointestinal disease, liver disease, coagulation disorders and thrombocytopenia, renal failure, diabetes, hypertension, anemia and cancer.

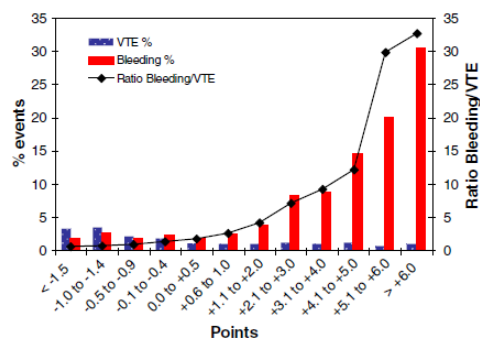


Fig. 1. Application of the score: incidence of bleeding events, venous thromboembolism (VTE), and ratio between the incidence of bleeding and the incidence of VTE.

ischemic heart disease 0.5 points; infection -0.3 points; acute respiratory insufficiency and acute heart failure -0.4 points; obesity -0.5 points, and cancer was assigned -0.8 points (Table 2).

In patients scoring less than 0 points (21% of the total series), there were 5630 bleeding events (2.29%) and 4744 VTE episodes (1.93%), as shown in Table 3. The ratio between the incidence of bleeding and the incidence of VTE was 1.19. In patients scoring from 0 to 1.0 points (55%) there were 13,459 bleeding events (2.14%) and 6323 VTE episodes (1.01%), with a ratio of 2.13. Finally, in patients scoring over 1.0 points (24% of the total series) there were 16,376 bleeding events (5.98%) and 2684 VTE episodes (0.98%); and the ratio was 6.10. Overall, the incidence of VTE was slightly over 2.0% in patients scoring less than -0.5 points, and around 1.0% in those scoring over -0.5 points (Fig. 1). However, the incidence of bleeding was around 2.0% in patients scoring less than $+1.0$ points, and progressively increased in those scoring over $+1.0$ points.

Among patients scoring less than 0 points, the CFR was 23.5% for VTE (1113 deaths in 4744 patients) and 32.0% for bleeding (1800 in 5630). Among those scoring 0–1 points the CFR was 17.3% (1093 in 6323) and 18.9% (2547 in 13,459), respectively. Among patients scoring >1 points, the CFR was 17.7% (476 in 2684) and 18.3% (3000 in 16,376), respectively.

4. Discussion

Our findings, obtained from a series of over one million acutely ill hospitalized medical patients, confirm that the incidence of bleeding in real-life is 2.6 times more frequent than the incidence of symptomatic VTE. The 3.09% incidence of bleeding events in our series is similar to the 3.2% rate found in the IMPROVE Registry [17], and our 1.20% incidence of symptomatic VTE is consistent with published studies in other hospitals, reporting rates of 1.0% to 1.9% [6,7,16,19]. This higher incidence of bleeding events compared with symptomatic VTE may partly explain the suboptimal use of pharmacologic VTE prophylaxis in acutely ill medical patients in many centers [2,19–23]. However, the case-fatality rate in patients developing PE in our series (32.2%) was 1.5-fold higher than the case-fatality rate in those who bled (20.8%). Thus, at hospital admission it is crucial to identify patient characteristics associated with the risk of bleeding and with the risk of VTE.

We found that some of the identified predictors for bleeding (i.e., age >70 years, chronic heart failure, infection, upper GI disease, coagulation disorders, renal failure, anemia and cancer) are also strong predictors for VTE, but some have a different weight: in patients with upper GI disease or anemia the risk for bleeding was 2-fold higher than the risk for VTE. Besides, other variables (i.e., obesity, inflammatory

bowel disease or acute respiratory insufficiency) were predictors for bleeding but not for VTE, or vice versa (male gender, ischemic heart disease, liver disease). Thus, we identified three subgroups of patients, with different ratios between the incidence of bleeding events and the incidence of symptomatic VTE. One in every 5 patients (21%) had a similar incidence of bleeding (2.29%) and VTE (1.93%). For these patients the treatment decision is highly dependent on individual characteristics. Another subgroup of patients (55% of the whole series) had a 2.14% incidence of bleeding and a 1.01% of VTE. For these patients, additional information (i.e., prior VTE or bleeding, degree and expected duration of immobilization, or use of concomitant drugs) should be considered. Finally, a 24% of patients had a 5.98% incidence of bleeding and a 0.98% of VTE. In these patients, pharmacological VTE prophylaxis should be avoided.

In the IMPROVE Registry, male gender, age >85 years, prior bleeding, active GI ulcer, liver failure, renal failure, cancer, rheumatic disease, intravenous catheter, and low platelet count were found to be predictors of bleeding, most of them with a similar odds ratio to that found in our series [17]. In addition, age >60 years, immobilization for ≥ 7 days, previous VTE, known thrombophilia, cancer, lower limb paralysis, and admission to an intensive care unit were independent predictors for VTE [16]. Unfortunately, in the SNDD there is no information on the existence of previous VTE or bleeding, thrombophilia, immobilization or use of intravenous catheters. Thus, our data may complement and improve the current knowledge on the stratification of risks.

The strength of this analysis of data from the SNDD is that it included a large series of acutely ill hospitalized medical patients. Thus, it may provide an estimate of the true incidence of symptomatic VTE and bleeding among hospitalized acutely ill medical patients in Spain. It can also help to identify factors associated with better or worse outcomes. However, there are also limitations. First, in the SNDD there is no information on the use of VTE prophylaxis or anticoagulant therapy, and this may represent a major confounder, as already discussed. There is no information either on the degree and duration of immobility, existence of previous VTE or bleeding, or the use of intravenous catheters. Second, some patients with VTE in the SNDD may have been diagnosed with VTE based on clinical symptoms alone, with no objective confirmation. Third, the SNDD only gathered information on the VTE events leading to hospital admission. Patients with VTE developing after discharge who were treated on an ambulatory basis and did not require re-admission were not recruited in SNDD, and the true incidence of VTE may have been underestimated. Forth, the lack of information on the severity of bleeding in the SNDD may have overestimated the clinical relevance of some bleeding events. This is important because a price of mild GI bleeding is reasonable for the prevention of fatal PE. At the same time the price of a fatal intracranial hemorrhage is not reasonable for the prevention of DVT. However, the 3.09% incidence of bleeding events in our series is similar to the 3.2% rate found in the IMPROVE Registry [17], and the CFR in patients developing bleeding in our study (20.8%) was also similar to that reported in other series. Thus, we assume that most of these bleeding events were major. Fifth, we cannot assume causality between VTE or bleeding and death, since both complications occur more commonly in severely ill patients who die of unrelated causes. Finally, since we used a nationwide linked administrative database our study is hypothesis-generating, and requires validation in a prospectively-derived cohort of patients.

In summary, we composed a risk score based on variables documented at entry that may identify patients with different ratios in three tiers (ranging from approximately 1.0, 2.0 and >6.0) between the incidence of bleeding and the incidence of clinical VTE. These data may complement and improve our current knowledge on the stratification of risks in acutely ill hospitalized medical patients. This score, however, should be externally validated.

Learning points

- Among acutely ill hospitalized medical patients, the incidence of bleeding is 2.6 times more frequent than the incidence of symptomatic VTE.
- Most predictors for bleeding (age >70 years, chronic heart failure, infection, upper GI disease, coagulation disorders, renal failure, anaemia and cancer) are also strong predictors for VTE. Other variables (obesity, inflammatory bowel disease or acute respiratory insufficiency) were predictors for bleeding but not for VTE, or vice versa (male gender, ischemic heart disease, liver disease).
- A risk score based on variables documented at admission can identify patients with different ratios (near 1.0; about 2.0; and >6.0) between the rate of bleeding and of VTE.

Conflicts of interest

None.

Acknowledgments

We express our gratitude to the Servicio de Información Sanitaria de la Agencia de Calidad del Ministerio de Salud y Asuntos Sociales de España for providing the data.

Appendix 1. Selected codes for each diagnosis

Diagnosis	ICD-9-CM codes
Acute heart failure	398.91 or 402.x or 404.x or 428.x as main diagnosis
Acute respiratory insufficiency	491.x to 496.x or 518.81 to 518.84 as main diagnosis
Anemia	280.x to 285.x
Bleeding, cerebral	430 or 431 or 432.x
Bleeding, gastrointestinal	578.x or 456.0 or 456.20 or 531.4 or 532.0 or 532.4 or 533.0 or 533.40 or 534.0 or 534.4 or 535.01 or 535.11 or 531.31 or 535.61 or 537.83 or 535.84 or 562.12 or 532.13 or 569.85
Bleeding, other	459.0 or 596.7 or 599.7 or 786.3 or 372.72 or 374.81 or 626.6
Chronic heart failure	398.91 or 402.x or 404.x or 428.x as secondary diagnosis
Chronic lung disease	491.x to 496.x as secondary diagnosis
Coagulation disorders & thrombocytopenia	286.x or 287.x
Diabetes	250.x
Hypertension	401.x or 405.x
Infection (any)	001.x to 134.x
Inflammatory bowel disease	555.x or 556.x
Ischemic heart disease	410.x to 415.x
Ischemic stroke	433.x to 436.x
Liver disease	570.x or 571.x or 572.x
Obesity	278.0
Renal insufficiency	584.x or 585.x 586.x or 587.x
Upper gastrointestinal disease	530.x to 535.x
Cancer (any)	140.x to 208.x
Breast cancer	174.x
Central nervous system cancer	191.x or 192.x
Colorectal cancer	153.x or 154.x
Esophagus & gastric cancers	150.x or 151.x
Female genital cancer cancer	179.x to 184.x
Hematologic cancer	204.x to 208.x
Immunoproliferative	203.x
Liver & gallbladder cancers	155.x or 156.x
Lung cancer	162.x
Lymphatic cancer	200.x to 202.x
Pancreatic cancer	157.x
Prostate cancer	185.x

References

- [1] Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JL, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98:756–64.
- [2] Tapson VF, Hyers TM, Waldo AL, Ballard DJ, Becker RC, Caprini JA, et al. Antithrombotic therapy practices in US hospitals in an era of practice guidelines. *Arch Intern Med* 2005;165:1458–64.
- [3] Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 1989;203–5.
- [4] Anderson Jr FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991;151:933–8.
- [5] Alikhan R, Peters F, Wilmott R, Cohen AT. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. *J Clin Pathol* 2004;57:1254–7.
- [6] Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999;341:793–800.
- [7] Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ, et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004;110:874–9.
- [8] Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al. ARTEMIS Investigators. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *Br Med J* 2006;332:325–9.
- [9] Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007;146:278–88.
- [10] Lloyd NS, Douketis JD, Moinuddin I, Lim W, Crowther MA. Anticoagulant prophylaxis to prevent asymptomatic deep vein thrombosis in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2008;8:405–14.
- [11] Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:e195S–226S.
- [12] Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness. *Arch Intern Med* 2004;164:963–8.
- [13] Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JL, Bergmann JF, Haas S, Merli GJ, et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost* 2005;94:750–9.
- [14] Kucher N, Koo S, Quiroz R, Cooper JM, Paterno MD, Soukonnikov B, et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med* 2005;352:969–77.
- [15] Edelsberg J, Hagiwara M, Taneja C, Oster G. Risk of venous thrombo-embolism among hospitalized medically ill patients. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63:S16–22.
- [16] Spyropoulos AC, Anderson FA, FitzGerald G, Decousus H, Pini M, Chong BH, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism. *Chest* 2011;140:706–14.
- [17] Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, Chong BH, Froehlich JB, Kakkar AK, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients. Findings from the IMPROVE Investigators. *Chest* 2011;139:69–79.
- [18] International classification of diseases, IX revision, clinical modification. Washington, DC: Public Health Service, US Dept of Health and Human Services; 1988.
- [19] Bosson JL, Pouchain D, Bergmann JF. A prospective observational study of a cohort of outpatients with an acute medical event and reduced mobility: incidence of symptomatic thromboembolism and description of thrombo-prophylaxis practices. *J Intern Med* 2006;260:168–76.
- [20] Tapson VF, Decousus H, Pini M, Chong BH, Froehlich JB, Monreal M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. *Chest* 2007;132:936–45.
- [21] Amin A, Stelmowski S, Lin J, Yang G. Thromboprophylaxis rates in US medical centers: success or failure? *J Thromb Haemost* 2007;5:1610–6.
- [22] Monreal M, Kakkar AK, Caprini JA, Barba R, Uresandi F, Valle R, et al. The outcome after treatment of venous thromboembolism is different in surgical and acutely ill medical patients. Findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost* 2004;2:1892–8.
- [23] Lawall H, Hoffmanns W, Hoffmanns P, Rapp U, Ames M, Pira A, et al. Prevalence of deep vein thrombosis (DVT) in non-surgical patients at hospital admission. *Thromb Haemost* 2007;98:765–70.